

Année 1904

THÈSE

N°

350

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 26 Mai 1904, à 1 heure

PAR

ÉTIENNE BURNET

Ancien élève de l'École normale supérieure

Agrégé de l'Université

Préparateur à l'Institut Pasteur

L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

*Le Candidat répondra en outre aux questions qui lui seront faites sur
les diverses parties de l'enseignement médical*

Président : MM. DIEULAFOY, professeur.

Juges : $\left\{ \begin{array}{l} \text{HUTINEL, professeur.} \\ \text{GILBERT, professeur.} \\ \text{WIDAL, agrégé.} \end{array} \right.$

PARIS

SOCIÉTÉ NOUVELLE DE LIBRAIRIE ET D'ÉDITION

(Librairie Georges Bellais)

17, RUE Cujas, V^e

—
1904

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen M. DEBOVE.

Professeurs :

MM.

Anatomie	POIRIER.
Physiologie	CH. RICHET.
Physique médicale.	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	R. BLANCHARD
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	BRISSAUD.
Anatomie pathologique	LANNELONGUE.
Histologie	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.	RECLUS.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène	GILBERT.
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée.	DEJERINE.
Clinique médicale	HAYEM.
Maladies des enfants	DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	DEBOVE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LANDOUZY.
Clinique des maladies du système nerveux	GRANCHER.
Clinique chirurgicale	JOFFROY.
Clinique ophtalmologique.	GAUCHER.
Clinique des maladies des voies urinaires	RAYMOND
Clinique d'accouchements	TERRIER.
Clinique gynécologique	BERGER.
Clinique chirurgicale pathologique	LE DENTU.
	TILLAUD.
	DE LAPERSONNE
	GUYON.
	BUDIN.
	PINARD.
	POZZI.
	KIRMISSON.

Agrévés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	DUPRÉ	LEGRY	RIEFFEL, Chef des
AUVRAY	FAURE	LEGUEU	travaux anatomiques.
BEZANÇON	GILLES DE LA	LEPAGE	TEISSIER
BONNAIRE	TOURETTE	MARION	THIERY
BROCA, Auguste	GOSSET	MAUCLAIRE	THIROLOIX
BROCA, André	GOUGET	MERY	THOINOT
CHASSEVANT	GUIART	POTOCKI	VAQUEZ
CUNEO	HARTMANN	REMY	WALLICH
DEMELIN	JEANSELME	RÉNON	WALTHER
DESGREZ	LANGLOIS	RICHAUD	WIDAL
	LAUNOIS		WURTZ

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND WIDAL

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

GRAND-OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND WIDAL

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGER

MONSIEUR LE DOCTEUR ALBERT MATHIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINARD

CHAPITRE PREMIER

L'ÉOSINOPHILIE PLEURALE

La pleurésie à éosinophiles est un type pathologique qui a été mis en évidence par la méthode du cytodiagnostics.

L'étude des pleurésies a élargi son horizon le jour où Widal et son élève Ravaut ont eu l'idée de soumettre à l'analyse histologique les éléments cellulaires contenus dans le liquide aspiré à travers la paroi thoracique, et ont créé la méthode qu'ils ont nommée cytodiagnostics. Ils ont montré que ces éléments, globules blancs ou cellules endothéliales, ne tombent pas au hasard des parois de la plèvre ; leur présence, leur nombre, leurs fonctions, sont commandés par les lois de la phagocytose de Metchnikoff. Le cytodiagnostics n'a pas été seulement une application, mais une extension de la doctrine de la phagocytose. Si elle lui doit son principe, elle lui a ouvert en retour de précieux terrains d'expérience, et l'a enrichie d'une foule de faits.

Au médecin, elle a apporté mieux qu'un simple procédé de diagnostic, mieux que des vues théoriques, mieux que des acquisitions histologiques : c'est une méthode de pathologie, ou même de biologie générale qui par sa souplesse et son étendue a servi à la fois la théorie et la pratique.

Elle consiste à faire de l'anatomie pathologique sur le vivant et comme l'a dit M. Widal, elle réalise un symptôme anatomique.

La méthode est immédiatement devenue classique. Nous n'avons pas à exposer comment elle fixe le diagnostic dans les cas où ni l'observation clinique, ni l'analyse chimique et bactériologique de l'épanchement, ne suffisent à déterminer la nature et l'origine d'une pleurésie séro-fibrineuse. Elle a classé les épanchements séro-fibrineux d'après les éléments en suspension qui y prédominent, lymphocytes, polynucléaires ou placards endothéliaux. Rapprochée de la clinique et de la bactériologie, l'analyse cytologique s'est superposée aux connaissances antérieurement acquises en leur prêtant de sa généralité. Ainsi ont été créés les types, non seulement anatomiques, mais, par extension, cliniques, de la lymphocytose, de la polynucléose, et, si l'on nous permet ce mot, de l'endothéliose pleurales.

Mais, dès leurs premières recherches, Widal et Ravaut furent amenés à définir un autre type, moins prévu et plus rare, mais non moins original et autonome, et qui a pris droit de cité en pathologie : *l'éosinophilie pleurale*.

C'est à ce type pathologique que la présente étude est consacrée. Nous en devons l'esprit et les matériaux à la bienveillance de notre maître, M. le Dr Widal, qui a bien voulu nous laisser la disposition des observations recueillies dans son beau service de l'Hôpital Cochin. Nous le prions de recevoir l'expression de notre vive gratitude.

La question de l'éosinophilie pleurale est toute nouvelle. Avant la découverte du cytodagnostic, elle n'existait pas. Quatre observations de Widal et Ravaut l'ont posée; depuis

qu'elle a été ouverte par eux, elle s'est peu enrichie. On se l'explique par la rareté des épanchements éosinophiliques, et par le mystère qui plane encore, malgré de nombreuses recherches, sur la nature et la fonction des leucocytes éosinophiles.

Les quatre observations de Widal et Ravaut étaient typiques ; elles contenaient tout ce que les faits ultérieurs ont permis de développer : présence d'éosinophiles ; épanchement hémorragique ; caractère mixte de la formule leucocytaire ; toxicité du liquide pleural injecté dans le péritoine de cobayes ; diversité des affections au cours desquelles était apparu l'épanchement éosinophilique ; absence habituelle d'éosinophilie sanguine..... Il était naturel que l'on songeât à faire rentrer ces cas dans les types déjà fixés : ce fut impossible. Widal et Ravaut les classèrent à part, comme des pierres d'attente, en attendant des observations nouvelles : or, les observations nouvelles n'ont rien ajouté d'essentiel à leur description première.

Il ne s'agissait pas d'une proportion plus ou moins grande d'éosinophiles s'ajoutant, comme un élément accessoire, à une formule essentiellement lymphocytaire, ou polynucléaire, ou endothéliale. Widal et Ravaut eux-mêmes avaient montré, en effet, qu'il n'est pas rare, dans les pleuro-tuberculoses au début, de rencontrer de loin en loin un polynucléaire éosinophile, qui reste à l'état d'exception. Au contraire, l'éosinophilie était le seul caractère commun à ces épanchements de formule insolite, et elle s'imposait à l'attention par son intensité : il y avait, dans ces quatre premiers cas, 14, 23, 44 et 54 p. 100 d'éosinophiles, proportions que l'on a été loin de trouver toujours dans les cas semblables. L'un de ces

épanchements contenait même des mononucléaires éosinophiles, particularité qui, depuis cette observation, ne s'est présentée qu'une fois.

Widal et Ravaut firent aussi ressortir, dès le premier moment, que l'éosinophilie pleurale n'était pas en rapport avec une éosinophilie sanguine, mais se présentait comme une localisation spéciale. Ils faisaient rentrer l'éosinophilie pleurale dans le groupe des éosinophilies locales. Les observations ultérieures ont laissé intacte cette affirmation.

Nous n'avons trouvé dans la littérature étrangère aucune étude se rapportant à notre sujet. La bibliographie spéciale se réduit aux travaux, peu nombreux, publiés en France.

En 1896, Auché et Carrière (1) rapportent trois observations de pleurésies hémorragiques chez des tuberculeux et constatent occasionnellement dans le liquide la présence de cellules éosinophiles en proportions très variables. Il y en avait, respectivement, 1 pour 2, 1 pour 50, 1 pour 120 globules blancs. Dans l'un des cas, l'abondance des cellules éosinophiles dans l'épanchement coïncidait avec une augmentation du nombre de ces mêmes éléments dans les crachats et dans le sang de la circulation générale.

Ce qui frappe, c'est la diversité de formes que les auteurs ont observée parmi ces cellules éosinophiles. Voici leur texte même :

« Les caractères microscopiques des cellules éosinophiles sont très variables. Quelquefois elles ont leur aspect normal : elles sont volumineuses, ont les dimensions d'un leucocyte ordinaire et présentent un noyau contourné ou plusieurs noyaux...

(1) Auché et Carrière. *Note histologique sur les épanchements hémorragiques de la plèvre*. Congrès de médecine de Nancy, 1896, p. 537.

D'autres fois elles ont l'aspect de gros lymphocytes dont un segment seulement de l'atmosphère protoplasmique serait farci de granulations éosinophiles très serrées. D'autres fois enfin elles ont l'aspect de petits lymphocytes ; elles ont un seul noyau arrondi, très fortement coloré, entouré d'une très mince couche de protoplasma. Une certaine étendue de cette enveloppe protoplasmique est remplie de grains éosinophiles disposés sous forme d'un segment de sphère ou d'une calotte appliquée sur le noyau. Ces différents aspects des cellules éosinophiles peuvent se rencontrer sur un même malade et se présenter avec des degrés de fréquence très divers. Chez tel malade, en effet, on ne trouve que de grosses cellules éosinophiles ; chez tel autre les petits éléments éosinophiles sont en majorité. »

Ce qu'il y a à retenir de cette description, c'est, nous semble-t-il, que les auteurs ont observé des éosinophiles plus ou moins altérés, et probablement des myélocytes.

En 1900, Sicard et Monod présentent à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (1) une observation de leucémie myélogène avec épanchement pleural. Le sujet était un homme de 26 ans, atteint depuis dix-huit mois, et parvenu à la période de cachexie.

L'épanchement était peu abondant : les ponctions répétées ne donnèrent issue qu'à de petites quantités (de 50 à 100 grammes), d'un liquide blanchâtre à teinte lactescente. L'ensemencement en milieux aérobies resta toujours stérile.

La formule histologique fut recherchée selon la méthode de Widal et Ravaut. On trouva que le liquide contenait : de grandes cellules endothéliales, soit isolées, soit soudées en placards ; des lymphocytes en petit nombre (un par

(1) Sicard et Monod, *Épanchement pleurétique avec formule histologique au cours de la leucémie myélogène*, Soc. m^d. des Hôpitaux, 1900, p. 1173, 7 décembre.

champ de préparation pour 40-50 leucocytes granuleux) ; et les éléments cellulaires du sang circulant : polynucléaires neutrophiles *et éosinophiles* ; myélocytes basophiles, neutrophiles *et éosinophiles*, hématies nucléées et formes de transition.

Le sang contenait : des éléments cellulaires du sang normal, polynucléaires neutrophiles, basophiles, éosinophiles, en proportions relativement considérables : basophiles et éosinophiles étaient, proportionnellement aux neutrophiles, en nombre beaucoup plus élevé que dans le sang normal ; des myélocytes surtout neutrophiles, plus rarement éosinophiles ou basophiles, — des hématies nucléées, quelques-unes en voie de karyokinèse. — Il y avait une moyenne de 3.200.000 globules rouges et 686.000 globules blancs.

En mars 1902, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, Barjon et Cade rapportent 3 cas de pleurésie à éosinophiles ; ils insistent sur une observation de pleurésie primitive *a frigore*, remarquable par son évolution, le caractère négatif de l'inoculation et l'absence de réaction séro-tuberculeuse. Ils se demandent s'il ne s'agit pas là, réellement, d'un de ces rares exemples de pleurésie *a frigore*, dont la grande fréquence de la tuberculose a fini par faire suspecter la légitime existence.

En 1903, les mêmes auteurs ont recueilli, dans un excellent mémoire (1), cinq observations personnelles d'éosinophilie pleurale ; ils y ont joint les quatre cas de Widal et Ravaut, et ont soumis ces neuf cas à un examen d'ensemble. Ils distinguent une éosinophilie *relative*, dans laquelle les éosinophiles ne dépassent guère 2 à 5 p. 100 ; on la ren-

(1) Barjon et Cade, *Eosinophilie pleurale, cyto-diagnostic et cyto-prognostic*, Archives générales de médecine, 1903.

contre le plus souvent dans des pleurésies que l'évolution clinique, l'inoculation, le sérodiagnostic et la cytologie affirment être de nature tuberculeuse ; — et une éosinophilie *vraie*, variant de 10 à 74 p. 100, et que l'on trouve « dans les pleurésies ordinairement aiguës, à faible épanchement n'ayant pas de tendance à se reproduire, donnant une formule mixte à l'examen cytologique, et ne tuberculisant pas le cobaye. »

Barjon et Cade ont insisté sur ce fait, que l'éosinophilie s'est rencontrée presque toujours dans des pleurésies à issue favorable ; l'éosinophilie pleurale constitue pour eux un cytopronostic de guérison.

Nous avons recueilli à l'Hôpital Cochin, dans le Service de M. Widal, neuf cas de pleurésie éosinophilique, grâce à l'obligeance de MM. Froin et Digne, internes du service, que nous prions de recevoir nos remerciements.

Nous avons joint à nos observations le résumé des observations antérieures de Widal et Ravaut, et de Barjon et Cade. Notre étude porte ainsi sur dix-huit cas.

Ce n'est pas avec un nombre aussi restreint de cas que l'on peut trouver le secret d'une question aussi difficile et aussi obscure. La première obligation qui s'impose est d'analyser et de comparer minutieusement les faits. Nous ne nous croyons pas tenus d'en donner une théorie. Si nous essayons de les interpréter, c'est en cherchant ce que l'étude de l'éosinophilie pleurale a pu recevoir de l'étude de l'éosinophilie en général et des éosinophilies locales en particulier, et ce qu'elle a pu leur apporter en retour.

Nous avons employé la technique fixée par ceux qui ont créé la méthode. Nous n'avons rien à ajouter à ce que

Widal et Ravaut ont dit à propos de la centrifugation et de la défibrination.

Nous avons fait des colorations comparativement avec l'hématéine-éosine, le bleu de Unna et le triacide de Ehrlich.

C'est Ehrlich qui a distingué le premier les leucocytes en granuleux et non granuleux ; et qui a classé les granulations leucocytaires en éosinophiles (α), basophiles (γ) et neutrophiles (ϵ). L'affinité neutrophile est pour lui une propriété absolue de certaines granulations, et le mélange triacide est indispensable pour les mettre en évidence (1), sur des préparations fixées à 110° pendant 15-20 minutes.

On a contesté la spécificité des granulations neutrophiles. Après des fixations par la chaleur ou le séchage pendant des temps variables, Marino est parvenu à colorer les granulations neutrophiles aussi bien par des couleurs acides (éosine et fuchsine en solutions à titres divers) que par les couleurs basiques (solutions aqueuses de bleu de méthylène). Cet auteur conclut à la non existence des neutrophiles d'Ehrlich (2).

Les granulations neutrophiles sont amphophiles. Les granulations éosinophiles sont d'ailleurs aussi amphophiles. Il n'y a plus lieu de distinguer les leucocytes en éosinophiles et neutrophiles ; Marino propose de les distinguer, suivant la grosseur des granulations, en *macrogranuleux* et *microgranuleux*. Nous devrions donc employer le terme de *macrogranulie pleurale*.

Cette correction de technique et de nomenclature ne change pas les données de notre sujet. Éosinophiles ou

(1) Ehrlich und Lazarus, *die Anaemie, Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie*, t. VIII, p. 29.

(2) Marino. *Sur la non existence des neutrophiles d'Ehrlich dans le sang de l'homme et du singe*, Ann. de l'Institut Pasteur, 25 mai 1903.

macrogranuleux, nous avons à chercher dans quelles conditions apparaissent, dans certains épanchements pleuraux, des éléments d'une morphologie et sans doute d'une physiologie particulières, dont la nature et le rôle sont encore mystérieux.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS CLINIQUES

OBSERVATION I

Épanchement pleural peu abondant, hématique, chez un brightique qui a présenté à la même époque de légers signes d'œdème pulmonaire. Éosinophilie pleurale, éosinophilie sanguine. Pas de tuberculose.

Jules T., 63 ans, maçon, entre à l'hôpital Cochin, dans la service de M. le Dr Widal, salle Woillez, le 15 octobre 1903.

Il est soigné pour des symptômes de brightisme. Dans ses antécédents, rien de notable. Il aurait ressenti, il y a 30 ans, d'une façon passagère, le phénomène du doigt mort. Il l'a senti de nouveau, depuis un an, à l'annulaire et à l'auriculaire droits; en outre, quelques crampes dans les jambes le matin. Rien de plus.

Le 7 octobre, au matin, en se mettant à son travail, il est pris de dyspnée, avec sueurs et courbature; les jours suivants, la dyspnée s'aggrave jusqu'à l'orthopnée; les sueurs sont abondantes, la langue sale; le malade expectore un liquide blanchâtre, peu abondant.

Température, 37°6; urines, 500 gr., légèrement albumineuses, sédimenteuses, contenant de l'urohématine. Pression artérielle, 23 cm. Respiration rapide. Pas de rythme de Cheyne-Stokes. Pouls : 120, avec quelques faux pas.

L'auscultation du poumon ne laisse entendre que quelques

râles muqueux à droite et des râles sibilants à gauche. Le cœur est gros, les bruits sont assez sourds.

Le foie est gros et déborde de deux travers de doigts le rebord inférieur des fausses côtes.

Il n'y a pas de pollakiurie; il n'y a pas d'œdèmes.

Le malade est mis au régime achloruré, tel que l'ont établi MM. Widai et Javal. Il s'améliore rapidement, sans aucun incident. La zone de matité précordiale se réduit; le volume des urines de 24 heures s'élève à 4^l,600; les signes pleuro-pulmonaires disparaissent à peu près complètement.

Le 2 novembre, le régime achloruré est suspendu. Dans les dix jours qui suivent, les phénomènes pulmonaires apparaissent de nouveau : ce sont des signes d'œdème pulmonaire que l'on perçoit à la base droite et sur la ligne axillaire. On note une légère bouffissure de la face; pas d'œdème des membres inférieurs.

A la base du poumon droit s'établit une zone de submatité, avec diminution des vibrations.

Une ponction est pratiquée le 22 novembre. On retire environ 200 c.c. de liquide sanguinolent, sans placards endothéliaux, riche en éosinophiles.

L'examen du sang montre que l'éosinophilie pleurale s'accompagne d'éosinophilie hématique.

L'éosinophilie pleurale persiste dans la ponction consécutive.

L'état général est bon, le malade ne se plaint de rien. Au point de vue rénal, il s'est considérablement amélioré.

Examen du liquide pleural. — Première ponction, le 22 novembre : 200 c.c. de liquide légèrement sanglant.

Formule cytologique :

Polynucléaires	14 p. 100
Cellules endothéliales	
(pas de placards)	16 —
Mononucléaires	
Lymphocytes	9 —
Eosinophiles	61 —

Les globules rouges, très nombreux, ne sont pas comptables; ils sont étalés comme une couche continue entre les autres éléments.

Inoculation de 5 c.c. de liquide pleural à un cobaye. Sacrifié le 28 décembre, l'animal ne présente pas trace de lésion tuberculeuse.

Un second cobaye est inoculé le même jour avec 20 c.c. ; sacrifié le 28 décembre ; pas de tuberculose.

Deuxième ponction, le 24 novembre (150 c.c.).

Polynucléaires	15 p. 100
Mononucléaires et cellules endothéliales (isolées)	16 —
Lymphocytes	
Eosinophiles	68 —

Hématies, comme dans le liquide de la première ponction

Comme dans le liquide de la première ponction, on trouve un certain nombre de cellules endothéliales qui phagocytent des granulations éosinophiles.

Eosinophiles trinoclés.

Troisième ponction, le 29 novembre (25 c.c.).

Polynucléaires	9 p. 100
Cellules endothéliales (quelques placards) et mononucléaires.	23 —
Lymphocytes	
Eosinophiles	64 —

Très nombreuses hématies.

Quatrième ponction, le 3 décembre.

Polynucléaires	11 p. 100
Mononucléaires et cellules endothéliales	26 —
Lymphocytes	
Éosinophiles	55 —

Les hématies sont moins nombreuses.

Cinquième ponction, le 8 décembre.

Polynucléaires	2 p. 100
Mononucléaires et cellules endothéliales	16 —
Lymphocytes	
Éosinophiles	57 —

Il y a à peu près autant d'hématies que de lymphocytes.
Phagocytose macrophagique de granulations éosinophiles.

Sixième ponction, le 15 décembre.

Polynucléaires	1 p. 100
Mononucléaires	} . . . 11 —
et cellules endothéliales	
Lymphocytes	66 —
Éosinophiles	22 —

Environ 40 hématies par champ.

Inoculation intrapéritonéale de 12 c.c. de liquide à un cobaye ;
sacrifié le 22 janvier : pas de tuberculose.

Inoculation de 18 c. c. à un second cobaye ; sacrifié le 21 janvier ; pas de tuberculose. Dans l'exsudat péritonéal de cet animal, on n'a pas constaté d'éosinophilie. Mais il y a lieu de noter une forte éosinophilie hématique.

Polynucléaires	36 p. 100
Mononucléaires	26 —
Éosinophiles	38 —

Septième ponction, le 11 février 1904.

Polynucléaires	0 p. 100
Mononucléaires	} . . . 16 —
et cellules endothéliales	
Lymphocytes	80 —
Éosinophiles	4 —

Les hématies sont à peu près aussi nombreuses que les lymphocytes.

Un grand nombre de cellules endothéliales sont avariées, vacuolaires, mal colorées. Beaucoup ont englobé des granulations éosinophiles.

Examen du sang. — Formule leucocytaire :

Le 22 novembre

Polynucléaires	43 p. 100
Mononucléaires	42 —
Lymphocytes	0.56 —
Eosinophiles	15 —

Le 24 novembre (6.300 globules blancs pour 5.100.000 globules rouges).

Polynucléaires	60 p. 100
Mononucléaires	23.7 —
Lymphocytes.	5.8 —
Eosinophiles	10.5 —
Le 26 novembre	
Polynucléaires	50 p. 100
Mononucléaires	28 —
Lymphocytes.	7 —
Eosinophiles	15 —
Le 29 novembre	
Polynucléaires	47.5 p. 100
Mononucléaires	30.5 —
Lymphocytes.	3 —
Eosinophiles	19 —
Le 3 décembre	
Polynucléaires	52 p. 100
Mononucléaires	30 —
Lymphocytes.	4 —
Eosinophiles	14 —
Le 8 décembre :	
Polynucléaires	58 p. 100
Mononucléaires	28 —
Lymphocytes.	2 —
Eosinophiles	12 —
Le 6 février 1904 :	
Polynucléaires	52 p. 100
Mononucléaires	32 —
Lymphocytes.	5 —
Eosinophiles	11 —
Le 9 février (Globules rouges 4.790.000. Globules blancs 8.000) :	
Polynucléaires	64 p. 100
Mononucléaires	22 —
Lymphocytes.	5 —
Eosinophiles	9 —
Le 18 mars :	

Polynucléaires	57.5 p. 100
Mononucléaires	34 —
Lymphocytes	4 —
Eosinophiles.	4.5 —
Le 30 mars :	
Polynucléaires	64 p. 100
Mononucléaires.	30 —
Eosinophiles.	6 —
Le 12 avril :	
Polynucléaires	64 p. 100
Mononucléaires.	25 —
Eosinophiles.	11 —
Par mm. cube, 5.500 globules blancs.	
Le 26 avril :	
Polynucléaires	66 p. 100
Mononucléaires.	26 —
Eosinophiles.	8 —
Par mm. cube, 5.500 globules blancs.	

OBSERVATION II

Pleurésie séro-fibrineuse droite. Formule cytologique complexe. Eosinophilie pleurale temporaire. Liquide torique pour le cobaye. Sérodiagnostic de Courmont négatif. Guérison.

Lem., 34 ans, fumiste, entre à l'hôpital Cochin, dans le service de M. le Dr Widal, salle Trousseau, le 3 juin 1902 ; sort le 21 juillet.

Son père est mort de congestion cérébrale, sa mère d'hémiplégie ; il a une sœur bien portante. Pas de tuberculose parmi ses proches. Il n'a pas eu de maladie infectieuse pendant sa jeunesse.

A vingt ans, après une chute qui lui fit une petite plaie au pied gauche, il eut une adénite, qu'il montra à un chirurgien des hôpitaux. On ne jugea pas l'incision nécessaire, l'adénite céda au traitement médical.

Les crachats furent alors examinés : on n'y trouva pas de bacilles tuberculeux.

En avril dernier, à son chantier, le malade prit froid et ressentit quelques frissons ; il n'y eut pas de suites ; il reprit son travail. Pas de perte de l'appétit, pas d'amaigrissement, pas de sueurs nocturnes, pas de fièvre vespérale.

Le 1^{er} mai, en portant une lourde pièce de fonte, il fait une chute dans un escalier, et ressent les jours suivants des douleurs lombaires qui le décident à entrer à l'hôpital. Il a maigri de 8 kgr. depuis le 1^{er} mai.

Il ressent un point douloureux au niveau du sommet du poumon droit.

Le 6 et le 7 juin, la température s'élève à 40° et à 39°6. On constate à droite des signes d'épanchement : matité et diminution des vibrations à la base, au-dessus un léger souffle et un peu d'égophonie ; au sommet, la respiration et les vibrations sont augmentées, la sonorité amoindrie, le foie est légèrement abaissé.

Le malade ne tousse ni ne crache. Il n'a jamais eu d'hémoptysie.

Ponction pleurale le 10 juin : on retire 4 fois le volume d'une seringue de 20 cc. L'examen cytologique donne une formule variée : lymphocytes, polynucléaires, nombreuses cellules endothéliales. Pas d'éosinophiles. Le liquide est inoculé à plusieurs cobayes.

Les jours suivants, le souffle a disparu ; il reste une pectoriloquie aphone et une égophonie notables ; la matité s'étend jusqu'à un niveau plus élevé, à 2 travers de doigts au-dessus de l'épine de l'omoplate, mais des vibrations sont perçues, quoique faiblement, sur toute la hauteur du poumon. Le foie est abaissé de 2 centimètres. La température se maintient à 38°.

2^e ponction pleurale le 14 juin : on retire environ 80 centimètres cubes. On inocule des cobayes. L'examen physiologique montre des polynucléaires éosinophiles en nombre assez considérable.

L'état général n'est pas très inquiétant. Il n'y a ni toux, ni sueurs ; l'appétit est bon ; le poids se relève un peu : 51 k. à l'entrée ; 52 k. le 20 juin.

Aucun commémoratif, aucun signe ne permet d'admettre la possibilité d'un kyste à échinocoques.

De nouvelles ponctions exploratrices sont pratiquées le 21 juin et le 1^{er} juillet.

Dans le courant de juillet, la limite de la matité s'abaisse graduellement, les vibrations redeviennent parfaitement perceptibles, la respiration s'étend peu à peu à tout le poumon.

Il ne reste que de légers frottements au sommet et à la partie moyenne. L'appétit est bon. Le poids suit une progression continue : 52 k. le 20 juin ; 55 k. 5 le 14 juillet ; 56 k. 300 le 21 juillet.

Le sérodiagnostic tuberculeux, pratiqué par M. Courmont, a été négatif.

Le malade a été revu plusieurs fois depuis qu'il a quitté l'hôpital. Rien n'accuse l'évolution d'une tuberculose. Le sujet déclare jouir d'une santé parfaite.

Examen du liquide pleural. — Première ponction, le 10 juin. Retiré environ 100 c.c. de liquide séro-fibrineux.

Inoculation intra-péritonéale de 40-30-20 c.c. à 3 cobayes : ils meurent dans les 24 heures. Le liquide d'épanchement est donc extrêmement toxique.

Formule cytologique : (N. D.) (1).

Polynucléaires neutrophiles	66	pour 100
Cellules endothéliales	} 22	—
mononucléaires		
Lymphocytes	12	—

Quelques rares hématies.

On ne voit pas de polynucléaires éosinophiles.

Les cellules endothéliales ne sont pas soudées en placards ; on voit seulement quelques groupes de 3 cellules, pas davantage. Nombreuses figures de phagocytose macrophagique, avec tous les stades d'englobement et de digestion de polynucléaires. Un certain nombre de cellules endothéliales sont avariées, mal colorées, vacuolaires.

Deuxième ponction, le 14 juin. 80 c.c. de liquide séro-fibrineux

(1) D : liquide défibriné.

N. D. : Non défibriné.

[légèrement hémorragique]. Deux cobayes reçoivent dans le péritoine chacun 10 c.c. Ils ont résisté.

Formule cytologique du liquide défibriné (D) :

Polynucléaires neutrophiles	8 p. 100
Cellules endothéliales.	{ 23 —
Mononucléaires	
Lymphocytes	60 —
Eosinophiles.	9 —

Il y a dans chaque champ microscopique des globules rouges, environ deux fois moins que de lymphocytes. Les figures de phagocytose macrophagique sont encore nombreuses ; sur divers points de la préparation, des cellules endothéliales englobent des granulations éosinophiles.

Troisième ponction, le 21 juin (D).

Polynucléaires neutrophiles	3 p. 100
Cellules endothéliales.	{ 12 —
Mononucléaires.	
Lymphocytes	74 —
Éosinophiles.	10 —

Hématies : deux fois moins environ que de lymphocytes.

4^e ponction, 1^{er} juillet (D)

Polyn. neutroph.	3 p. 100
Cellules endoth.	{ 4 —
Mononucléaires	
Lymphocytes.	90 —
Eosinophiles.	3 —

Même proportion d'hématies que dans le liquide de la 3^e ponction.

Examen du sang : Pas d'éosinophilie hématique.

OBSERVATION III

Pleurésie séro-fibrineuse. Éosinophilie pleurale et éosinophilie sanguine. Inoculations négatives. Guérison.

M., 44 ans, garçon d'amphithéâtre, soigné à l'Hôpital Cochin, dans la service de M. le Dr Widai, salle Lasègue, du 4 mars au 10 avril 1903.

Dans les antécédents on ne trouve qu'une fièvre typhoïde, à l'âge de 24 ans.

La maladie actuelle a débuté par un point de côté droit, de légers frissons, une petite toux sèche; il n'y a pas de fièvre; pas de sueurs nocturnes; mais le sujet s'est progressivement amaigri.

Les symptômes qu'il présente sont les signes classiques d'un épanchement pleural droit d'environ 700 grammes. Au sommet du poumon, du même côté, il n'y a pas de râles ni de submatité; la respiration est un peu rude, le murmure vésiculaire légèrement affaibli.

Examen du liquide pleural :

Première ponction, le 20 mars (N. D.) :

Formule cytologique :

Cellules endothéliales et mono-	
nucéaires (pas de placards) . . .	23 p. 100
Polynucléaires neutrophiles . . .	26 —
Lymphocytes.	28 —
Eosinophiles.	22 —

Quelques rares hématies.

Inoculation de 30 c.c. dans le péritoine d'un cobaye de 680 gr. L'animal est sacrifié le 21 avril. Pas de tuberculose.

Inoculation de 20 c.c. dans le péritoine d'un cobaye de 568 gr.; sacrifié le 21 avril. Pas de tuberculose.

Deuxième ponction, le 26 mars. On retire environ 500 gr. Formule cytologique (liquide défibriné).

Cellules endothéliales et mononu-	
cléaires (pas de placards) . . .	13 p. 100
Polynucléaires neutrophiles . . .	4 —
Lymphocytes.	80 —
Eosinophiles.	3 —

Quelques hématies.

Inoculation intra-péritonéale de 30 et de 20 c.c. à deux cobayes (660 et 560 gr.). Le premier meurt 5 jours après l'injection; à l'autopsie on constate un épanchement pleural double. Le second meurt 6 jours après l'injection, pas de lésions à l'autopsie.

Examen du sang, le 21 mars :

Grands mononucléaires	20 p. 400
Lymphocytes	5 —
Polynucléaires neutrophiles	80 —
Eosinophiles	3 —

Le 9 avril :

Mononucléaires	14 —
Lymphocytes	5 —
Polynucléaires neutrophiles	75 —
Eosinophiles	6 —

OBSERVATION IV

Pleurésie séro-fibrineuse chez un sujet suspect de tuberculose. Lymphocytose et éosinophilie pleurales. Le liquide pleural a tuberculisé les cobayes. Guérison.

V., maréchal-ferrant, 20 ans, soigné à l'Hôpital Cochin, dans le service de M. le Dr Widal, salle Lasègue, du 2 juin au 19 juin 1903.

Dans les antécédents, à l'âge de 15 ans, une otite gauche sur laquelle on ne peut obtenir de renseignements suffisants ; il n'y aurait pas eu d'écoulement.

V. est venu à Paris il y a 6 mois pour trouver du travail ; il était en parfaite santé. Trois mois après son arrivée, il s'est amaigri et affaibli ; il a ressenti une légère dyspnée d'effort. Il a été pris d'une petite toux sèche, quinteuse, irritante, surtout nocturne. L'appétit restait bon.

Il y a 2 mois, au début d'avril, s'est brusquement déclaré un point de côté sur la ligne axillaire gauche. Pas de frissons, pas de fièvre, pas de crachat, mais faiblesse croissante, sueurs nocturnes, dyspnée qui rend le travail impossible. Le-malade entre à l'hôpital le 2 juin.

L'examen ne révèle pas d'autres signes que de la submatité au-dessous de l'omoplate gauche, avec forte diminution du murmure vésiculaire. On pratique deux ponctions explora-

trices : l'une, à la partie inférieure de la zone submate, reste vaine ; l'autre, à la partie supérieure de cette zone, ramène environ 1 centimètre cube d'un liquide citrin.

La température est à 40° ; le lendemain, elle descend à 38°, sans modification de l'état local.

Le 4 juin se déploient tous les symptômes d'un épanchement pleural : immobilité partielle des espaces intercostaux du côté gauche ; matité franche s'étendant de la base à la pointe de l'omoplate ; abolition des vibrations thoraciques dans la même zone ; abolition du murmure vésiculaire ; égophonie, pectoriloquie aphone, souffle pleurétique ; quelques frottements ou râles fins au-dessus de la limite de la matité.

L'espace de Traube est sonore, le cœur n'est pas déplacé.

Au sommet du poumon gauche, en arrière, la respiration est rude, l'expiration prolongée, avec quelques craquements ; en avant, les vibrations sont diminuées et le murmure vésiculaire affaibli. Le poumon droit est normal.

Examen du liquide pleural, le 6 juin (D).

Cellules endothéliales et mononucléaires	16 p. 100
Lymphocytes.	74 —
Polynucl. neutrophiles.	5 —
Eosinophiles.	5 —

Hématies, environ une centaine par champ de l'objectif à immersion.

Inoculation de 25 c. c. dans le péritoine de deux cobayes ; l'un est sacrifié le 8 juillet, l'autre le 17 juillet ; tous deux sont tuberculeux.

OBSERVATION V

Pleurésie séro-fibrineuse à grand épanchement. Lymphocytose et éosinophilie pleurales. Le liquide pleural a tuberculisé les cobayes. Guérison.

F., 51 ans, puisatier, soigné à l'Hôpital Cochin, dans le service de M. le Dr Widal, salle Woillez, du 30 octobre au 15 décembre 1903.

Rien à noter dans les antécédents.

Le début s'est fait brusquement, dix jours avant l'entrée du malade, par un point de côté gauche et de la toux.

Symptômes d'un grand épanchement : l'hémithorax gauche est augmenté de volume ; les vibrations, de ce côté, sont très diminuées ; la matité remonte très haut, jusqu'à l'épine de l'omoplate ; l'espace de Traube est mat, la pointe du cœur est déviée à droite. La respiration est abolie ; pas d'égophonie. Au sommet, en avant, les vibrations et la sonorité sont augmentées, la respiration est amoindrie.

La température s'élève le soir à 38° 6 ; le matin elle est voisine de 37° 5.

On retire 1600 grammes d'un liquide séro-fibrineux.

La température s'abaisse progressivement à 37°. L'état s'améliore progressivement. Le malade quitte le service le 15 décembre.

Examen du liquide pleural (D) :

Polynucléaires.	5 p. 100
Mononucléaires et cellules endothé-	
liales (pas de placards).	18 —
Lymphocytes	70 —
Éosinophiles	7 —

Environ 50 hématies par champ.

Figures nombreuses de phagocytose macrophagique. Plusieurs cellules endothéliales ont englobé des éosinophiles ou des granulations éosinophiles. Un macrophage a tout son protoplasma bourré de granulations colorées par l'éosine.

Inoculation intrapéritonéale de 30 c.c. à deux cobayes. Ils sont devenus tuberculeux.

OBSERVATION VI

Rhumatisme articulaire aigu, pleurésie droite. Formule complexe : placards endothéliaux, lymphocytes, polynucléaires, éosinophiles. Sujet suspect de tuberculose.

M^{me} R..., 35 ans, porteuse de pain, est soignée à l'hôpital Cochin, dans le service de M. le docteur Widal, du 6 septembre au 21 octobre 1902.

Il y a trois ans, elle a été soignée au même hôpital pour une pneumonie et une pleurésie métapneumonique. Elle a été ponctionnée quatre fois. A cette époque, elle n'a jamais toussé.

Elle n'a rien observé dans son état depuis trois ans, sinon qu'elle s'est un peu amaigrie.

Elle entre pour un rhumatisme polyarticulaire, avec température de 40°.

Aux deux sommets pulmonaires, la respiration est rude ; au sommet droit, dans l'angle externe de la fosse sus-épineuse, on perçoit quelques râles sous-crépitants, avec un léger retentissement de la voix. La malade ne tousse pas, ne crache pas.

Les deux bruits du cœur sont perceptibles ; il y a un souffle mésosystolique qui se propage nettement vers l'aisselle.

Le 18 septembre, à la base du poumon droit, on découvre, à la percussion, de la matité, sur une hauteur d'un travers de main. Le murmure vésiculaire est diminué ; il y a de la pectoriloquie aphone et de l'égophonie, et un souffle pleurétique net, à timbre bas. Pas de frisson, pas de point de côté.

Le 19 septembre, une ponction exploratrice ramène difficilement quelques centimètres cubes de liquide. Les jours suivants, le souffle a disparu, on entend des frottements fins, disséminés sur une assez large surface. L'égophonie et la matité subsistent. Une nouvelle ponction exploratrice est pratiquée, on ne retire pas de liquide : l'aiguille a pénétré dans un tissu résistant.

Le 25 septembre, le souffle à timbre bas reparait à la base gauche, et s'étend le lendemain à la base droite, accompagné d'égophonie et de pectoriloquie aphone ; puis de nouveau ces phénomènes rétrocedent.

L'état général s'est amélioré, la malade quitte l'hôpital le 20 septembre.

Eramen du liquide pleural. — Formule cytologique (D) :
(19 septembre).

Cellules endothéliales	{	38 p. 100
(nombreux placards)		
Lymphocytes		40 —
Polynucléaires neutrophiles		15 —
Eosinophiles		7 —

OBSERVATION VII (A. Lemierre) (1).

Symptômes de brightisme sans gravité. Epanchement pleural avec fièvre. Eosinophilie pleurale; guérison. Inoculations négatives, ensemencement stérile.

Ch., 42 ans, menuisier, entre à l'hôpital Boucicaut le 12 janvier 1904, sort guéri le 23 mars.

Pas de maladie dans l'enfance et l'adolescence.

A l'âge de 35 ans, pneumonie droite, qui dura 5 semaines, et ne paraît pas avoir laissé de traces.

Pendant l'année 1903, à deux reprises, en juillet et en novembre, le malade est pris de crampes, surtout nocturnes, dans les mollets, il sent de la dyspnée d'effort et remarque que ses jambes sont enflées. On observe, pendant un court séjour à l'hôpital de la Charité, une légère albuminurie, qui disparaît après dix jours de régime lacté. Après la seconde alerte, le malade entre à l'hôpital Boucicaut. Les membres inférieurs sont œdématisés; le ventre est ballonné, ne paraît pas contenir de liquide, le foie est gros (le malade est d'ailleurs un alcoolique avéré). Au cœur, un bruit de galop. Légère albuminurie.

Rapide amélioration par le régime lacté.

Le 17 février, le malade, qui n'avait plus ni œdème ni albuminurie et dont l'état général était excellent, est pris d'un point de côté sous le mamelon droit, avec frisson et malaise.

Le surlendemain, à la base droite, on constate une matité remontant à peine jusqu'à la pointe de l'omoplate, avec abolition des vibrations thoraciques. On n'entend pas la respiration. Pas de souffle, pas d'égophonie, pas de pectoriloquie aphone. Température du soir, 38° 5. Langue saburrale, malaise, inappétence. Pas d'albuminurie.

Le 20 février, on pratique une ponction exploratrice. Trois fois le malade est ponctionné, le 21 février, le 26 février et le 4 mars.

1. Nous devons cette observation à l'obligeance de M. André Lemierre, ancien interne des hôpitaux.

Le 16 mars, l'aiguille ne ramène plus de liquide ; la matité persiste. La respiration est affaiblie, mais on l'entend. On perçoit les frottements pleuraux. L'état général est bon, le malade sort sur sa demande.

Examen du liquide pleural (l'épanchement était moyen, environ 500 c. cubes) :

Premier examen (20 février), ponction exploratrice.

Polynucléaires. 64 p. 100

Cellules endothéliales et mononu-

cléaires 21 —

Lymphocytes 14 —

Éosinophiles 1 —

Phagocytose macrophagique de polynucléaires et d'hématies, pas de placards, presque autant d'hématies que de polynucléaires.

Deuxième examen (21 février).

Polynucléaires. 48 p. 100

Cellules endothéliales et mononu-

cléaires 25 —

Lymphocytes 25 —

Éosinophiles 2 —

Mêmes figures de phagocytose macrophagique. Hématies plus nombreuses que dans le liquide de la première ponction.

Ensemencements sur gélose et en bouillon : stériles.

Inoculation dans le péritoine à deux cobayes (20 et 30 cent. cubes). Sacrifiés le 21 mars, les animaux ne présentent pas trace de tuberculose.

Troisième examen (26 février).

Polynucléaires. 6 p. 100

Cellules endothéliales et mononu-

cléaires 17 —

Lymphocytes 64 —

Éosinophiles 13 —

On ne voit plus de phagocytose macrophagique. Les globules rouges sont de huit à dix fois plus nombreux que les lymphocytes.

Quatrième examen (4 mars). — Inoculation intrapéritonéale de 20-25 cent. cubes à 3 cobayes. L'un meurt le 21 mars, ne présente pas de tuberculose.

Formule cytologique :

Polynucléaires	4 p. 100
Cell. endothéliales et mononucléaires	20 —
Lymphocytes	59 —
Eosinophiles	17 —

Les hématies sont dans la même proportion que dans le liquide de la troisième ponction.

OBSERVATION VIII

Vomique fétide. Pleurésie à éosinophiles. Pas d'éosinophilie sanguine. Gangrène pulmonaire. Intervention. Mort.

Guillaumette G..., 26 ans, entre à l'hôpital Cochin, dans le service de M. le docteur Vidal, le 25 novembre 1903. Rien de notable dans ses antécédents. Il y a un an, elle a toussé pendant quelque temps; pas d'hémoptysie. Depuis trois mois, prompt fatigue au travail, amaigrissement, points de côté fugaces.

Le 12 novembre, quinze jours avant l'entrée à l'hôpital, la malade est prise subitement de frissons répétés, de céphalalgie et de fièvre; pas de point de côté. Trois jours après, elle commence à tousser et à cracher abondamment; les crachats sont verdâtres et sentent, au dire de la malade, les œufs pourris; ils sont si abondants que la malade ne peut dormir. Des douleurs apparaissent dans le côté gauche. Un médecin lui enjoint de poser un vésicatoire sur la région douloureuse.

Quelques vésicules d'herpès apparaissent à la lèvre inférieure.

Au moment où on la reçoit, la malade a une température de 39°2. Pouls : 100. Respiration : 36 par minute. Les crachats sont si abondants, qu'on ne peut penser qu'à une vomique. Ils n'ont plus l'odeur fétide qui s'est fait sentir auparavant.

A l'auscultation, aucun signe d'épanchement pleural; pas d'œdème de la paroi; l'espace de Traube est sonore. Aucun phénomène qui attire l'attention du côté du médiastin ou du

diaphragme. En arrière, au sommet droit, la respiration est rude, légèrement soufflante.

On pratique, à droite, une double ponction exploratrice ; l'une est dirigée sur l'interlobe, elle reste vaine ; l'autre porte sur la partie inférieure du sac pleural ; on retire un liquide d'aspect séreux et trouble.

Les jours suivants, l'expectoration est moins abondante ; dans les fosses sus et sous-épineuses du côté gauche, il y a de la matité. Le 27 novembre, une ponction exploratrice, à la base droite, reste sans résultat.

Le 29 novembre, la situation est changée. On perçoit, à la base droite, un souffle pleurétique bien net, couvrant des râles sous-crépitants qui paraissent venir de la profondeur.

La zone de matité est étendue, les vibrations sont abolies, il y a de l'égophonie et de la pectoriloquie aphone.

Ces signes persistent les jours suivants. De plus, l'haleine et l'expectoration reprennent une extrême fétidité. Une ponction exploratrice retire de la base droite un liquide séro-sanguinolent, sans odeur, mais la persistance des signes au sommet gauche fait supposer l'existence d'un second foyer à ce niveau.

L'examen radiographique (2 décembre) montre qu'il y a un épanchement à la base droite. Au sommet gauche, on remarque une légère ombre à orientation verticale. Les 3 et 4 décembre, la température du soir monte à 39°4 et 39°, le 3 décembre elle monte à 39°4. Ce jour là, la ponction exploratrice est renouvelée sans résultat.

La malade s'amaigrit. La température se maintient au-dessus de 39°, l'expectoration redevient très abondante. La malade est opérée le 2 janvier et meurt le lendemain de l'opération.

A l'autopsie, on trouve deux poches pleurales communiquant entre elles, complètement sèches ; le poumon est rétracté en un moignon à peine plus gros que le poing. La plèvre est épaissie. Les cavités pleurales ne communiquent pas avec les bronches. Mais, à la coupe, on trouve, du même côté, une petite excavation entourée de lésions de gangrène. Le poumon gauche ne présente que des lésions de congestion et de léger œdème.

Examen du liquide pleural. 1^{er} décembre (environ 100 c.c.) (D).

Polynucléaires 45 p. 100

Cellules endothéliales et mononucléaires . 12 —

Lymphocytes 11 —

Polynucléaires éosinophiles. 61 —

Un grand nombre de ces éosinophiles sont trinuéclés. Les hématies sont très nombreuses et forment sur les préparations un fond continu.

Pas d'inoculation.

Le sang a été examiné le surlendemain :

Polynucléaires 85 p. 100

Mononucléaires 13 —

Lymphocytes 1,4 —

Eosinophiles 0,6 —

Pas d'éosinophilie sanguine.

OBSERVATION IX

Pleurésie séro-fibrineuse. Éosinophilie pleurale. Liquide très toxique pour le cobaye. Guérison. Éosinophilie sanguine. Pas de tuberculose.

M^{me} S., 20 ans, giletière, entre le 11 mars 1904 à l'Hôpital Cochin, dans le service de M. le Dr Widal. Elle est enceinte (première grossesse), de 6 mois. C'est une femme grande et robuste, née de parents très bien portants, mariée avec un homme qui ne présente aucun stigmate de tuberculose. Il n'y a rien dans ses antécédents qui permette de soupçonner la tuberculose.

Il y a dix jours, sans cause apparente, sans même qu'elle ait pris froid, elle a éprouvé sous le sein droit un point douloureux qui s'est ensuite déplacé vers l'angle inférieur de l'omoplate du côté droit. Cette douleur n'a duré que trois jours. Le 3^e jour sont apparus de la dyspnée et une toux pénible, douloureuse, sèche, d'ailleurs assez rare, accompagnant surtout les changements de position.

A l'entrée, on constate les signes d'un épanchement pleural

abondant (environ 1.500 gr.) à droite et d'un épanchement moins abondant du côté gauche : à droite, légère voussure de la base en arrière, immobilité relative des espaces intercostaux ; matité s'élevant à 2 travers de doigt au-dessus de l'angle de l'omoplate, vibrations diminuées ou abolies, selon le niveau ; absence de murmure vésiculaire ; souffle, pectoriloquie aphone. A gauche, submatité à la base, vibrations un peu diminuées, abolition du murmure vésiculaire, pas de souffle.

La malade est ponctionnée à plusieurs reprises. Les signes locaux disparaissent progressivement ; l'état général n'a pas cessé d'être bon. Guérison et sortie le 26 mars.

A aucun moment la température n'a dépassé 37°7.

Examen du liquide pleural : 1^{re} ponction, 14 mars. — Environ 120 cent. cubes de liquide jaune citrin, peu fibrineux. (D)

Polynucléaires	6 p. 100
Cellules endothéliales	
et grands mononucléaires	16 —
Lymphocytes	74 —
Eosinophiles { mononucléaires	0,4 p. 100
{ polynucléaires	3,6 —

Ces cellules endothéliales sont isolées. Les hématies sont à peu près aussi nombreuses que les lymphocytes.

2^e Ponction, 18 mars, environ 200 c. cubes (N. D.).

Polynucléaires	6 p. 100
Cellules endothéliales et mono-	
nucléaires	{ 17,5 —
Lymphocytes	38,5 —
Eosinophiles { mononucléaires	2 {
{ polynucléaires	36 { 38

Les hématies sont en moins grand nombre que les lymphocytes. Bon nombre des éosinophiles sont crevés, éclatés.

3^e Ponction, 21 mars, environ 120 gr. (N. D.).

Polynucléaires	3 p. 100
Cellules endothéliales et mono-	
nucléaires	{ 6 —
Lymphocytes	40 —
Eosinophiles	51 —

Très rares hématies. Plus de la moitié des éosinophiles sont trinuéclés. Les éosinophiles mononuéclés sont extrêmement rares. On peut à peine leur assigner une proportion dans les moyennes.

Une 4^e ponction a été faite le 22 mars. Le liquide (20 c. c., retirés à grand peine) a été inoculé, on n'en a pas fait l'examen cytologique.

Examen du sang :

Le 17 mars.

Polynucléaires	70 p. 100
Grands mononucléaires.	8 —
Lymphocytes	17 —
Eosinophiles	5 —

Le 21 mars.

Polynucléaires	63 —
Grands mononucléaires.	9 —
Lymphocytes	25 —
Eosinophiles	3 —

Inoculation du liquide pleural. Liquide de la 1^{re} ponction (14 mars); Inoculation de 30 cent. cubes à chaque cobaye. Les deux cobayes inoculés meurent le lendemain.

Liquide de la 2^e ponction (18 mars) :

A cobaye 1. — 8 c. c., meurt le lendemain.

A cobaye 2. — 12 c. c., meurt le lendemain.

A cobaye 3. — 5 c. c., mort le 7 avril ; à l'autopsie, petits abcès dans le foie ; sur des frottis de ces abcès, pas de bacille de Koch. On dilue dans une petite quantité de bouillon ces granulations ; on inocule 1 c. c. 1/2 de cette dilution sous la peau d'un cobaye, et 1 c. c. 1/2 dans le péritoine d'un autre cobaye. Ils meurent de septicémie au bout de 9 et 12 jours.

A cobaye 4. — 15 c. c., meurt le lendemain.

Une partie du liquide pleural a été prélevée et chauffée pendant 1/2 heure à 56°. Il en a été inoculé dans le péritoine.

A cob. 1 — 8 c. c., sacrifié le 28 avril ; pas de tuberculose.

A cob. 2 — 12 c. c., mort le 7 avril ; pas de tuberculose.

A cob. 3 — 15 c. c., sacrifié le 28 avril ; pas de tuberculose.

Liquide de la 3^e ponction (21 mars). — On le divise en deux

parts : l'une n'est pas chauffée, l'autre est chauffée pendant une 1/2 heure à 56°. On inocule séparément le culot cellulaire et le liquide décanté.

Liquide non chauffé	{	Inoc. du culot de 25 c. c. à un cobaye ; il meurt le 27 mars.
		Inoc. à un cobaye du liquide décanté (20 c. c.) ; n'est pas encore mort le 28 avril.
Liquide chauffé	{	Inoc. du culot de 25 c. c. à un cobaye ; pas encore mort le 28 avril.
		Inoc. du liquide décanté (20 c. c.) ; pas encore mort le 28 avril.

Liquide de la 4^e ponction (22 mars). Inoculation intrapéritonéale de 20 cent. cubes à un cobaye : l'animal meurt le surlendemain.

Les *ensemencements* de ces liquides, sur gélose et en bouillon, ont été négatifs.

OBSERVATION X (Widal et Ravaut, I)

Eosinophilie pleurale au cours d'un épanchement de la période secondaire de la syphilis.

Le malade venait de terminer sa roséole. L'épanchement n'a donné lieu à aucun symptôme, il était peu abondant et disparut très vite. On ne put recueillir assez de liquide pour faire des inoculations.

Les cultures sont restées stériles.

Premier examen du liquide pleural : grandes cellules endothéliales isolées ; quelques polynucléaires ; quelques myélocytes éosinophiles.

Deuxième examen (deux jours après le premier) :

Cellules endothéliales	35 p. 100
Lymphocytes	22 —
Grands mononucléaires neutrophiles .	6 —
Grands mononucléaires éosinophiles :	37 —

L'examen du sang donnait la formule suivante :

Globules rouges.	3.900.000
— blancs	5.500
Polynucléaires neutrophiles	62
» éosinophiles	5,6
Mononucléaires. :	25
Lymphocytes	7,4

« La présence de ces grands mononucléaires neutrophiles et » éosinophiles ou myélocytes est tout-à fait remarquable, ajoute » l'auteur, car c'est le seul épanchement dans lequel nous les » ayons constatés. Cette formule, complètement différente de » celle des pleurésies tuberculeuses, est un nouvel argument en » faveur de l'origine spécifique de ces pleurésies syphilitiques. »

OBSERVATION XI (Widal et Ravaut, II)

Eosinophilie pleurale au cours d'une fièvre typhoïde chez un malade âgé de 23 ans.

Epanchement séro-fibrineux assez considérable, apparu au 22^e jour de la maladie.

Pas de soupçon de tuberculose.

Les cultures, pratiquées à six reprises différentes, furent toujours négatives.

Inoculation. 1^{er} Cobaye, 15 cent. cubes : meurt 2 heures après ;
2^e Cobaye, 30 c. c. en trois fois : meurt après la 3^e inoculation ;
3^e Cobaye, 12 cent cubes : sacrifié 30 jours après. Pas de tuberculose.

Fibrine, très abondante.

Examen cytologique :

1^{er} examen. Deux jours après le début de la pleurésie.

Polynucléaires éosinophiles	17
Lymphocytes.	70
Petits mononucléaires	12.3
Cellules endothéliales . :	0.7

2^e examen, deux jours après :

Polynucléaires éosinophiles	23
Lymphocytes.	67.6
Petits mononucléaires	7.4
Cellules endothéliales	2
3 ^e examen, quatre jours après.	
Polynucléaires éosinophiles	26
Lymphocytes	58
Petits mononucléaires	14
Cellules endothéliales	2
<i>Examen du sang :</i>	
Globules rouges	5.580.000
Globules blancs	7.990
Polynucléaires.	76,3
Mononucléaires	14
Lymphocytes	7,3
Eosinophiles	2,4
L'épanchement pleural s'est résorbé en seize jours.	

OBSERVATION XII (Widal et Ravaut, III)

Éosinophilie pleurale chez une malade de 35 ans, atteinte de tuberculose pulmonaire.

Pas d'antécédents syphilitiques.

Début par un point de côté violent 14 jours avant l'entrée à l'hôpital. On constate l'existence d'un épanchement hémorragique, peu riche en fibrine, de volume « assez considérable ».

Le liquide pleural futensemencé sans résultat.

Inoculations : 1^{er} cobaye, 20 c. c., meurt 7 jours après.

2 ^e	—	40	—	—	8	—
3 ^e	—	12	—	—	7	—
4 ^e	—	25	—	—	4	—
5 ^e	—	40	—	—	7	—

Les cultures du sang et du liquide péritonéal de ces animaux, la numération du sang faite avant et après les inoculations, n'ont donné aucun résultat.

Le liquide pleural contenait par millimètre cube 6.200 globules rouges pour 3.100 globules blancs.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires éosinophiles	54
— neutrophiles	6
Lymphocytes	40

Examen du sang :

Globules rouges 4.061.000 ;

Globules blancs 4.000.

Polynucléaires neutrophiles	68.6
Grands mononucléaires	22.3
Lymphocytes	6.6
Eosinophiles	2.5

La malade a guéri de sa pleurésie.

OBSERVATION XIII (Widal et Ravaut, IV)

Éosinophilie pleurale chez un malade pour lequel il n'a pu être fait de diagnostic clinique.

« Il s'agissait d'une pleurésie cloisonnée, survenue chez un ancien médecin de marine présentant un gros foie et des ganglions axillaires et inguinaux assez volumineux ; l'on pensa à un abcès du foie, mais les ponctions furent toutes négatives ; puis à un néoplasme du foie, à une leucémie, etc... »

Les cultures du liquide pleural furent négatives.

Un cobaye inoculé avec 20 centimètres cubes mourut vingt-quatre heures après.

Formule cytologique :

Lymphocytes	86
Éosinophiles	14

« Les éosinophiles semblent formés par des polynucléaires ; chez tous, le noyau est très altéré. »

Examen du sang :

Globules rouges	3.600.000
Globules blancs	40.000

Polynucléaires	87,3
Grands mononucléaires.	8,9
Lymphocytes	2,4
Éosinophiles	1,4

Ce malade sortit de l'hôpital et mourut quelques jours après.
Pas d'autopsie.

OBSERVATION XIV (Barjon et Cade, I)

Pleurésie a frigore de la base droite. Epanchement peu abondant. Guérison rapide et complète. Eosinophilie pleurale. Séro-diagnostic tuberculeux négatif. Inoculation négative au cobaye.

Dans l'année qui a précédé la maladie, le sujet, un ouvrier employé dans une fabrique de colle où il est exposé à de brusques changements de température, aurait maigri de 10 kilos.

Début brusque par un point de côté, sans toux ni expectoration. Température à l'entrée, 37° 9.

Une ponction pratiquée le 26^e jour après l'apparition du point de côté donne une petite quantité de liquide un peu louche, fortement fibrineux.

Formule cytologique :

Polynucléaires	20 p. 100
Lymphocytes	21 »
Grands mononucléaires	5 »
Eosinophiles	12 »
Cellules endothéliales.	42 »

Beaucoup d'hématies (90 environ pour dix éléments nucléés).

Une autre numération faite sur les mêmes préparations a donné 18 p. 100 d'éosinophiles.

Inoculation à un cobaye, sous la peau de la cuisse, de 10 c.c. de liquide. L'animal, sacrifié en pleine santé trois mois après, ne présente pas trace de tuberculose.

Le malade quitte l'hôpital avec des poumons normaux, aucun indice de tuberculisation des sommets. Revu après 3 mois, il a augmenté de 6 kilogrammes.

OBSERVATION XV (Barjon et Cade, II)

Bronchite et emphysème. Sclérose pulmonaire. Péricardite d'abord sèche, puis avec épanchement. Asystolie. Epanchement pleural gauche. Éosinophilie pleurale, 10 p. 100. Inoculation négative au cobaye.

Le sujet est un peintre-plâtrier, âgé de 59 ans. Il n'a jamais eu d'accidents saturnins.

Trois semaines avant l'entrée à l'hôpital est apparue de la dyspnée, d'abord dyspnée d'effort, puis dyspnée continue avec paroxysmes nocturnes.

Bronchite et emphysème généralisés. Le sommet droit paraît particulièrement sclérosé.

Pas de néphrite.

Trois mois et demi après l'entrée, on constate les signes d'un épanchement péricardique et d'un épanchement pleural à la base gauche. On retire environ 800 cent. cubes de liquide clair, citrin.

Formule cytologique :

Lymphocytes et mononucléaires	10 p. 100
Polynucléaires	7 —
Éosinophiles	10 —
Cellules endothéliales	73 —

Très peu d'hématies.

Inoculation au cobaye, négative au point de vue de la tuberculose.

OBSERVATION XVI (Barjon et Cade, III)

Alcoolisme, gastrite, artério-sclérose, bronchite; épanchement pleural gauche; éosinophilie pleurale de 13 p. 100; inoculation négative.

Mort. *Autopsie* : pas de tubercules apparents dans les poumons ni sur les plèvres. Pleurésie gauche hémorragique avec atélectasie pulmonaire et sclérose du lobe inférieur; la plèvre

est très épaisse, surtout dans son feuillet viscéral. Foie petit, congestionné. Reins petits, indurés. Cœur : péricardite sèche de la base, athérome des valvules aortiques.

Le sujet était un homme âgé de 57 ans ; il entre à l'hôpital pour des troubles de dyspepsie alcoolique.

Deux mois environ après l'entrée apparaît un épanchement pleural.

Première ponction (exploratrice) ; liquide fortement sanglant.

Formule cytologique :

Lymphocytes.	44 p. 100
Cellules endothéliales	30 —
Polynucléaires	26 —

Deuxième ponction, 4 jours après la première. On retire un litre de liquide très hémorragique.

Formule :

Lymphocytes et petits mononucl.	57 p. 100
Grands mononucléaires	1 —
Eosinophiles.	23 —
Polynucléaires	2 —
Cellules endothéliales	37 —

Troisième ponction, dix jours après la seconde. Le liquide est toujours fortement hémorragique.

Formule :

Lymphocytes et petits mononucl.	66 p. 100
Eosinophiles.	13 —
Polynucléaires	4 —
Cellules endothéliales	17 —

Inoculation à un cobaye, sous la peau de la cuisse, de 15 cent. cubes du liquide de la première ponction. Sacrifié au bout de deux mois, il ne présente pas trace de tuberculose. Séro-diagnostic tuberculeux (P. Courmont) *positif* avec le sang à 1/10, avec le liquide pleural (deuxième ponction) à 1/5.

OBSERVATION XVII (Barjon et Cade, IV)

Congestion pleuro-pulmonaire de la base droite. Léger épanchement pleural séro-sanguinolent. Tuberculose? Guérison rapide et maintenue. Eosinophilie pleurale, 46 et 74 p. 100. Inoculation négative.

Le sujet est un marchand des quatre-saisons, âgé de 34 ans. Quatre frères bien portants; deux autres sont morts dans la première enfance, à 16 mois et à 2 mois, l'un de méningite aiguë, l'autre d'une bronchite.

Début par des frissons, de la courbature, un violent point de côté à droite. Congestion pulmonaire avec épanchement constatée à l'entrée, vingt jours environ après le premier début. La fièvre est légère, 38°2.

Première ponction, exploratrice, le lendemain de l'entrée; on ramène assez difficilement, en retirant l'aiguille, 1 ou 2 c.c. de liquide séro-sanguinolent :

Polynucléaires	22 p. 100
Grands mononucléaires et cellules endothéliales	} 15 —
Lymphocytes	
Eosinophiles	46 —

Très nombreuses hématies.

Deuxième ponction, 5 jours après la première. On retire 80 c.c. de liquide légèrement hémorragique.

Formule :

Eosinophiles	46 p. 100
Polynucléaires	11 —
Lymphocytes	5 —
Grands mononucléaires et cellules endothéliales	10 —

Inoculation à deux cobayes, sous la peau de la cuisse, de 15 cent. cubes de liquide. Sacrifiés deux et quatre mois après, ils ne sont pas trouvés tuberculeux.

Examen du sang le jour de la deuxième ponction pleurale (pas de leucocytose appréciable) :

Polynucléaires	47 p. 100
Lymphocytes	7 —
Mononucléaires	29 —
Eosinophiles	17 —

Le malade sort guéri. Mais il garde de la toux, de l'obscurité respiratoire à la base droite, une inspiration amoindrie et une expiration soufflante au sommet droit. A l'examen radioscopique, aucune opacité, ni vers le sommet ni vers la base.

Séro-diagnostic tuberculeux (P. Courmont), positif avec le sang à + 5, avec le liquide pleural à + 5.

OBSERVATION XVIII (Barjon et Cade, V).

Rhumatisme articulaire aigu franc à poussées successives. Pleuro-congestion de la base droite. Epanchement pleural léger. Endocardite mitrale. Subasystolie. Eosinophilie pleurale temporaire, 37 p. 100. Inoculation et sérodiagnostic négatifs.

Le sujet est un homme de 51 ans, corroyeur, amené à l'Hôpital par sa première attaque de rhumatisme polyarticulaire.

Première ponction, exploratrice, à la base droite, deux mois environ après l'entrée. Le liquide retiré est très peu abondant sanguinolent, fibrineux. Formule :

Polynucléaires	3 p. 100
Eosinophiles	35 —
Lymphocytes	56 —
Mononucléaires ou cellules endothéliales	6 —

Très nombreuses hématies.

Dans le sang, le même jour, on compte environ 10 p. 100 d'éosinophiles.

Deuxième ponction, exploratrice, à la base droite, 14 jours après la première; liquide sérofibrineux, non sanguinolent. Formule :

Polynucléaires	2 p. 100
Eosinophiles	8 —
Lymphocytes	75 —
Cellules endothéliales	15 —

Nombreux globules rouges.

Troisième ponction, exploratrice, treize jours après la seconde.

On retire seulement quelques cent. cubes de liquide citrin :

Polynucléaires	4 p. 100
Eosinophiles	0 —
Lymphocytes	78 —
Cellules endothéliales	18 —

Nombreux globules rouges.

Inoculation au cobaye, sous la peau de la cuisse, de 20 cent. cubes de liquide, après la première et la deuxième ponction. Les animaux n'ont pas été tuberculisés.

Le séro-diagnostic tuberculeux, pratiqué avec le liquide des deux premières ponctions, a été constamment négatif.

Le malade a quitté l'hôpital en état de subasystolie. Il n'a pas été revu.

CHAPITRE III

EXAMEN CRITIQUE

Les Observations que nous avons rapportées portent à dix-huit le nombre des cas d'éosinophilie pleurale observés. Widal et Ravaut en ont observé 4 cas sur 112 pleurésies ponctionnées. Barjon et Cade, 5 cas sur 130 pleurésies ; nous-mêmes, 9 cas sur 130 pleurésies ; soit, au total, dix-huit cas sur 372 pleurésies, c'est-à-dire environ 4 cas pour cent pleurésies. Il y a donc lieu de noter, en premier lieu, la rareté de ces épanchements à éosinophiles.

Ces éosinophilies pleurales sont des éosinophilies *locales*, au sens de Ehrlich, c'est-à-dire qu'il y a accumulation de leucocytes oxyphiles dans un organe qui normalement ne sert pas à la production de ces cellules. Il peut y avoir éosinophilie pleurale sans qu'il y ait d'éosinophilie hémattique (Obs. II, VIII, IX, X, XI).

Il peut y avoir en même temps éosinophilie de l'épanchement et éosinophilie du sang : mais la proportion d'éosinophiles n'est pas équivalente dans les deux milieux, et l'éosinophilie pleurale ne peut être considérée comme une simple dérivation de l'éosinophilie sanguine. C'est bien un type pathologique et anatomique original, qui

existe pour lui même, aussi caractérisé qu'une neutrophilie ou une lymphocytose pleurales.

Ainsi, dans l'Observation I, la proportion des éosinophiles, avant le début de la période de décroissance, varie entre 64 et 57 pour 100. Parallèlement aux sept examens du liquide pleural ont été pratiqués douze examens de sang. Ils ont accusé une légère leucocytose (8.000 globules blancs) à la fin de la maladie, et une proportion d'éosinophiles variant entre 6 et 19 pour 100. Dans l'observation III, on compte 3 pour 100 de polynucléaires éosinophiles dans le sang, contre 22 p. 100 dans la plèvre, et vers la fin de la maladie, alors qu'ils deviennent plus rares dans la plèvre (3 ‰), on les trouve augmentés dans le sang (6 ‰). Dans l'Observation IX, il y a 51 pour 100 d'éosinophiles dans l'épanchement contre 5 pour 100 dans le sang. Nous voyons dans les autres observations les différences suivantes :

	PLÈVRE	SANG	
Obs. VIII (W. et R. I)	37	5,6	p. ‰
Obs. IX (W. et R. II) de	17 à 26	2,4	
Obs. X (W. et R. III)	54	2,5	
Obs. XI (W. et R. IV)	14	1,4	
Obs. XV (B. et C. IV)	46-74	17	
Obs. XVI (id., V)	35	10	

Ces Observations nous enseignent donc que l'éosinophilie pleurale est indépendante de l'éosinophilie sanguine.

Il y a lieu d'aller plus loin, en se fondant surtout sur l'observ. I, que nous avons eu la bonne fortune de suivre assez longtemps après la terminaison de la pleurésie proprement dite, et qui mérite d'être mise en relief. Voilà un malade qui a subi sa dernière ponction pleurale le 11 février.

Or, le 26 avril, nous examinons pour la douzième fois le sang, et nous y trouvons encore, avec une quantité de globules blancs normale, une éosinophilie de 8 %. C'est la première fois, croyons-nous, qu'on ait eu l'occasion de signaler une survivance aussi prolongée de l'éosinophilie.

Dans ce cas, l'éosinophilie locale a atteint le taux énorme de 68 %, l'éosinophile sanguine n'a pas dépassé 19 %. Bien que nous ne possédions pas — on a toujours de ces lacunes à regretter en clinique — la formule leucocytaire du sujet avant sa maladie, tout indique que c'est l'éosinophilie locale qui est la cause et la source, l'éosinophilie sanguine n'étant que l'effet et la dérivation. Le sang a puisé ses éosinophiles dans la plèvre, la plèvre a débordé dans le sang. Nous aurons occasion de revenir sur l'interprétation de ce fait. Il mérite d'être retenu.

Ainsi, lorsque nous trouverons chez un sujet une éosinophilie hématique sans cause actuelle bien apparente, nous devons nous demander si le sang ne porte pas l'empreinte d'une éosinophilie locale antérieure, et parmi les éosinophilies locales nous aurons le devoir de penser à une éosinophilie pleurale. Nous chercherons la pleurésie dans les antécédents du malade.

Nous saurons qu'il existe en quelque sorte, à côté de l'éosinophilie aiguë, une éosinophilie chronique, une éosinophilie qui peut devenir constitutionnelle, comme si, pour des raisons encore inconnues, l'organisme devait faire une levée permanente d'une nouvelle espèce d'agents de nutrition ou de défense, et appeler l'arrière-ban de ses leucocytes.

Ces épanchements se sont produits au cours de maladies très diverses. Il est naturel de se demander si l'on trouve-

rait dans leur origine la base d'une classification. Nous distinguerons 3 catégories : les uns, les moins nombreux, sont certainement de nature tuberculeuse ; les caractères cliniques de la maladie et l'inoculation du liquide dans le péritoine de cobayes ont prouvé qu'il s'agit de la pleuro-tuberculose primitive de Landouzy (Observ. IV, V). — Les autres sont suspects de tuberculose, l'évolution clinique fait soupçonner cette étiologie, quoique l'inoculation au cobaye soit restée négative (Observ. III et VI). Le malade de l'Obs. II a pu éveiller l'idée d'une tuberculose, cependant l'issue de la maladie a été heureuse, le sujet a été revu plusieurs fois pendant l'année qui a suivi sa maladie, il se déclare très bien portant. — Dans une 3^e catégorie se rangent les pleurésies qui n'ont manifestement aucun rapport avec la tuberculose, et qui se sont présentées chez des brightiques ou des rhumatisants (Obs. I et VII. et aussi Obs. VI).

Si nous examinons du même point de vue les 18 observations rapportées, nous voyons qu'il y en a très peu où la nature tuberculeuse de l'épanchement puisse être affirmée.

Dans l'obs. III de Widal et Ravaut, le malade est cliniquement un tuberculeux pulmonaire, mais l'inoculation au cobaye a été négative. Dans aucun des cas de Barjon et Cade l'inoculation n'a été positive ; dans un cas le séro-diagnostic de Courmont a été positif, avec le sang au 1/10, avec le liquide pleural au 1/5, mais l'autopsie n'a révélé chez le sujet aucune lésion tuberculeuse. Il n'y a en somme sur les 18 cas que 2 cas de tuberculose certaine, et 6 cas de tuberculose douteuse avec des degrés divers de probabilité, probabilité assez forte, par exemple, pour le troisième malade de Widal et Ravaut, et probabilité très faible, de par l'histoire ultérieure du malade, dans notre seconde obser-

vation. Dans l'obs. VI, il y a des sommets pulmonaires très suspects chez une malade rhumatisante. Parmi les cas restants, nous trouvons deux brightiques, un cardiaque subasystolique, un syphilitique, un typhique, et enfin le dernier malade de Ravaut, pour lequel on n'a pu affirmer de diagnostic.

L'éosinophilie s'est donc présentée au cours d'affections très disparates. Cette comparaison ne peut mettre en relief aucun caractère général ; elle suggère toutefois cette remarque : les proportions les plus élevées d'éosinophiles se sont rencontrées chez des malades qui certainement n'étaient pas tuberculeux ; les proportions les plus faibles se sont rencontrées chez les malades certainement tuberculeux ou très suspects de tuberculose.

L'éosinophilie pleurale n'est pas fonction de tuberculose pleurale. Sur 54 pleurésies tuberculeuses, primitives ou secondaires, on se rappelle que Widal et Ravaut n'ont observé qu'une fois des éosinophiles.

Barjon et Cade ont noté, comme un trait commun à leur cinq observations, le peu d'abondance du liquide. Dans leur second cas, ils ont pratiqué une ponction évacuatrice d'environ 800 cent. cubes. La ponction évacuatrice n'a dû être répétée que dans leur troisième cas (1 litre environ chaque fois). Widal et Ravaut parlent, dans deux de leurs cas, d'un épanchement « assez considérable ». Ils ne disent pas qu'il ait fallu pratiquer de ponction évacuatrice. Dans nos observations, il s'agit aussi en général d'épanchements de volume médiocre. Dans le cas I, on retire, à plusieurs reprises, tantôt 100, tantôt 200 c. c. La capacité est à peu près la même dans le cas II. Elle est de 700 centimètres cubes dans le cas III. Ce n'est que dans l'Obs. IV que l'augmentation de volume asymétrique du thorax, l'étendue de

la zone de matité, et la déviation de la pointe du cœur accusent un grand épanchement, survenu chez un tuberculeux certain. S'il est permis de tirer sur ce point une conclusion, elle s'accorde avec celle que nous avons déjà exprimée ; l'eosinophilie pleurale n'est pas fonction de tuberculose pleurale.

On a noté que les épanchements eosinophiliques sont souvent hémorragiques. Le liquide pleural contenait, dans un cas de Widal et Ravaut (Obs. XI) 6.200 globules rouges par millimètre cube, contre 3.000 globules blancs. Or, on sait que M. le professeur Dieulafoy, qui, avant la découverte du cytodagnostic, avait proposé la numération des hématies dans un épanchement, a montré qu'un liquide séro-fibrineux pouvait être considéré comme histologiquement hémorragique quand il renfermait au moins 4.000 globules rouges.

Le liquide était sanguinolent dans trois des cas de Barjon et Cade. Ces auteurs font remarquer que les cas à liquide sanguinolent sont les plus riches en globules blancs à granulations acidophiles. Sur nos neuf Observations, le liquide était six fois hémorragique. Dans l'Observation I, lors des premières ponctions, les hématies n'étaient pas comptables ; elles sont, sur les préparations, étalées en couche presque continue et forment un fond sur lequel ressortent les autres éléments. Elles diminuent ensuite de nombre, mais jusque dans les dernières numérations elles forment environ la moitié de la totalité des éléments figurés. Dans l'Observation IV, on compte une centaine d'hématies par champ de l'objectif à immersion (1/15 Stiassnie, oc. 9). Il y en a moitié moins dans l'Obs. V. Dans le cas VII, les hématies sont d'abord aussi nom-

breuses que les polynucléaires, qui forment plus de la moitié (64 %) des globules blancs, puis leur nombre augmente, et il y en a huit à dix fois plus que de lymphocytes, lesquels sont dans la proportion de 60 p. 100 des globules blancs. Ces hématies sont très nombreuses dans les Observ. VIII et IX. Dans plus de la moitié des cas, soit onze sur dix-huit, le liquide était donc fortement hémorragique.

Il n'est pas possible de s'arrêter à l'idée que le sang a apporté les éosinophiles dans la cavité pleurale, et que l'éosinophilie pleurale n'est qu'un alluvion de l'éosinophilie sanguine : il suffit de se rappeler les différences considérables entre la proportion des éosinophiles dans le sang et leur proportion dans la plèvre et surtout les cas où l'éosinophilie pleurale ne s'est pas accompagnée d'éosinophilie sanguine.

Sur ces onze épanchements hémorragiques, deux se sont produits dans des cas de tuberculose certaine (inoculation positive au cobaye), quatre dans des cas de tuberculose possible (suspicion clinique de tuberculose, inoculation négative), deux au cours de pleurésies de nature douteuse (Observations VIII et IX), deux chez des brightiques, un chez un cardiaque rhumatisant. On reconnaît, dans cette énumération, les espèces habituelles de pleurésies hémorragiques, si magistralement étudiées et classées, depuis longtemps, par M. le Professeur Dieulafoy (1), qui a distingué les pleurésies hémorragiques liées à une pleuro-tuberculose primitive, et les pleurésies hémorragiques liées à une tuberculose secondaire de la séreuse. La question qui nous occupe ne peut malheu-

(1) Dieulafoy. *Des pleurésies hémorragiques*, Gaz. hebdomadaire, 1885, n° 17, 18, 20, 21, 23, et 1886, n° 8.

reusement profiter assez de ces vérités acquises. Il y a parmi les pleurésies éosinophiliques hémorragiques la même diversité d'origine que dans l'éosinophilie pleurale en général. Dans ces épanchements, les hématies ne sont, pas plus que les éosinophiles, fonction de tuberculose. De plus, la présence des éosinophiles n'est pas liée à celles des hématies, puisqu'il y a une forte proportion de pleurésies éosinophiliques qui ne sont pas en même temps des pleurésies hémorragiques.

A priori, l'ensemencement du liquide épanché devrait pouvoir nous renseigner sur la nature des pleurésies éosinophiliques, et sur leur rapport soit avec l'infection tuberculeuse, soit avec d'autres infections. Malheureusement il s'en faut que les cultures aient été faites dans tous les cas que nous examinons ; et même si elles avaient toujours été faites, nous resterions dans l'incertitude : l'expérience a montré que l'on ne peut guère compter sur les cultures pour démontrer la nature d'une pleurésie séro-fibrineuse. Sur 93 liquides pleuraux séro-fibrineux ensemencés, Widal et Ravaut n'ont obtenu que dans 12 cas des résultats positifs. La culture est presque toujours négative (37 fois sur 39) dans les cas de pleuro-tuberculose soit primitive soit secondaire ; elle l'est dans la moitié de leurs cas de pleurésie septique ; elle l'est dans les trois quarts de leurs cas de pleurésie typhoïdique.

On n'a pas le droit de considérer comme tuberculeux, avec Le Damany, toutes les pleurésies qui paraissent stériles, et d'autre part on a retrouvé du pneumocoque, du colibacille, du tétragène, du bacille d'Eberth, dans le liquide de pleurésies certainement tuberculeuses. Il faut nous attendre à retrouver, dans les pleurésies éosinophiliques,

les causes d'insuccès des cultures très bien indiquées par Ravaut : « l'insuffisance de nos milieux, la disparition plus ou moins rapide des microbes par phagocytose ou enkystement dans une néoformation spéciale, l'action bactéricide du liquide pleural. »

Barjon et Cade n'ont pasensemencé leurs liquides. Les cultures ont été faites dans les quatre cas de Widal et Ravaut, elles ont été négatives dans les quatre cas ; et même, dans le quatrième, elles ont été négatives à six reprises.

Pratiquées sur les milieux ordinaires, elles ont été négatives dans toutes nos observations.

L'inoculation du liquide pleural dans le péritoine de cobayes a été faite dans quatorze cas sur dix-huit, deux fois seulement, nous l'avons vu, les cobayes sont devenus tuberculeux. L'inoculation a révélé dans plusieurs cas une propriété remarquable de ces épanchements, *leur extrême toxicité*. Dans l'Observation II, le liquide de la première ponction est inoculé aux doses de 40, 30 et 20 centimètres cubes : les trois animaux meurent dans les 24 heures. Le liquide de la seconde ponction est inoculé à la dose de 10 centimètres cubes : les cobayes résistent. Dans l'Observation III, 2 cobayes, injectés de 30 et de 20 centimètres cubes, meurent après 5 et après 6 jours, l'un avec une pleurésie, l'autre sans lésions visibles à l'autopsie. Dans l'Observation II de Widal et Ravaut, un cobaye inoculé de 15 centimètres cubes meurt après 24 heures, un cobaye inoculé de 30 centimètres cubes en trois fois meurt après la troisième inoculation. Dans l'Observation III de Widal et Ravaut, les cobayes, inoculés avec des quantités variables comprises entre 21 et 40 cent.

cubes, meurent un temps variable, de 4 à 7 jours, après l'inoculation. Dans l'Observ. IV de Widal et Ravaut, un cobaye inoculé avec 20 cent. cubes meurt après 24 heures.

Notre Observation IX mérite une place à part ; nous avons essayé d'y varier les inoculations. Des cobayes ont reçu du liquide pleural chauffé pendant une demi-heure à 56°. De plus, au moyen de la centrifugation, nous avons séparé, pour les injecter à des animaux distincts, les éléments cellulaires et le liquide qui composent l'épanchement. Parmi les animaux inoculés avec le liquide naturel, non chauffé, un seul a résisté, celui qui avait reçu la plus faible dose (5 centimètres cubes) ; les autres (8, 12, et 15 cent. cubes) sont morts le lendemain. Le liquide était donc extrêmement toxique. Les animaux inoculés avec le liquide chauffé étaient encore vivants 35 jours après l'inoculation : le chauffage paraît détruire la toxicité du liquide. Entre le culot et le liquide surnageant, l'inoculation, après chauffage, n'a pas montré de différences : les animaux, dans les deux cas, ont résisté. Mais, en partant du liquide non chauffé, on a tué les cobayes avec le culot cellulaire, tandis qu'on n'a pas tué avec le liquide décanté. Cette expérience indique que les substances toxiques sont attachées aux corps cellulaires. Ce ne sont là que des indications. Nous nous garderons bien de tirer une conclusion générale d'une expérience encore isolée. Il faudrait varier la température de chauffage, il faudrait distinguer, au point de vue de la toxicité, les différentes espèces d'éléments cellulaires. Il était intéressant d'entrer dans cette voie, et d'y observer dès les premiers pas des faits aussi suggestifs.

Nous sommes étonné que, dans aucune de leurs observations, Barjon et Cade n'aient observé cette toxicité.

Elle n'est pas pour nous étonner. Widal et Ravaut ont très bien mis en relief cette toxicité des liquides pleuraux séro-fibrineux, qui tue les animaux avant qu'ils puissent fournir le diagnostic bactériologique qu'on leur demandait, qui les tue sans qu'à l'autopsie on trouve ni lésion organique provoquée par l'aiguille, ni péritonite. Il ont montré que *cette toxicité décline et disparaît assez rapidement*, comme ce fut le cas dans notre Observation II. Ils disent l'avoir surtout rencontrée dans des liquides provenant de pleurésies séro-fibrineuses en apparence primitives, à une date rapprochée de leur début, et reconnues ultérieurement tuberculeuses : mais si l'on parcourt les résumés des Observations des 112 pleurésies qu'ils ont étudiées, on trouve cette toxicité dans 2 pleurésies sur 26 en apparence aseptiques, l'une survenue chez une asystolique, l'autre consécutive à un abcès du foie : et dans 2 cas (sur 29) de pleurésies septiques, l'une chez une typhique (ou pneumonique), l'autre survenue au cours d'une congestion pulmonaire. Ainsi la toxicité d'un épanchement, pas plus que l'aspect hémorragique, n'est pas nécessairement fonction de tuberculose pleurale. Deux ans après la guérison de sa pleurésie, le sujet de l'Observ. II paraît être resté indemne de tuberculose.

L'éosinophilie pleurale est avant tout un type de réaction phagocytaire. C'est comme telle que Widal lui a donné sa place à part parmi les autres pleurésies, dont le cytodagnostic renouvelait l'étude. En étudiant la formule leucocytaire des épanchements éosinophiliques, nous entrons dans le cœur de notre sujet.

Cette formule est complexe, elle est variable, et au

cours de l'évolution de la pleurésie, elle varie en simplifiant sa complexité.

La formule est complexe ou mixte. Elle n'est pas caractérisée, comme la pleuro-tuberculose primitive, comme les pleurésies des brightiques et des cardiaques, ou comme les pleurésies septiques, par la prédominance d'une espèce d'éléments, lymphocytes, cellules endothéliales, ou polynucléaires neutrophiles. On y trouve associés, dans des proportions diverses, des lymphocytes, des polynucléaires, des mononucléaires, des cellules endothéliales, et des éosinophiles. Par exception, dans l'observ. II de Widal et Ravaut, il n'est pas fait mention de polynucléaires neutrophiles, et dans leur observ. IV la formule est presque simple, aux éosinophiles ne sont associés que des lymphocytes. Dans les autres cas, lorsque l'une des espèces leucocytaires fait défaut dans une ponction, c'est que cette espèce n'a pas encore apparu, ou qu'elle vient de disparaître (Observ. II, Obs. III et V de Barjon et Cade).

Sur seize épanchements, neuf n'ont été ponctionnés qu'une fois, la ponction unique ne livre qu'un point d'une courbe, dont le tracé demeure inconnu. Une comparaison complète est donc impossible ; il faut porter notre attention sur les formules dont on a pu suivre l'évolution. (Tab. I.) Ces formules ont toutes varié, et un certain nombre ont varié en se simplifiant, telle espèce leucocytaire ayant acquis la prédominance, tandis que telle autre espèce disparaissait. Ces variations sont résumées dans le tableau II, qui peut se lire par colonnes horizontales et par colonnes verticales.

Tableau I

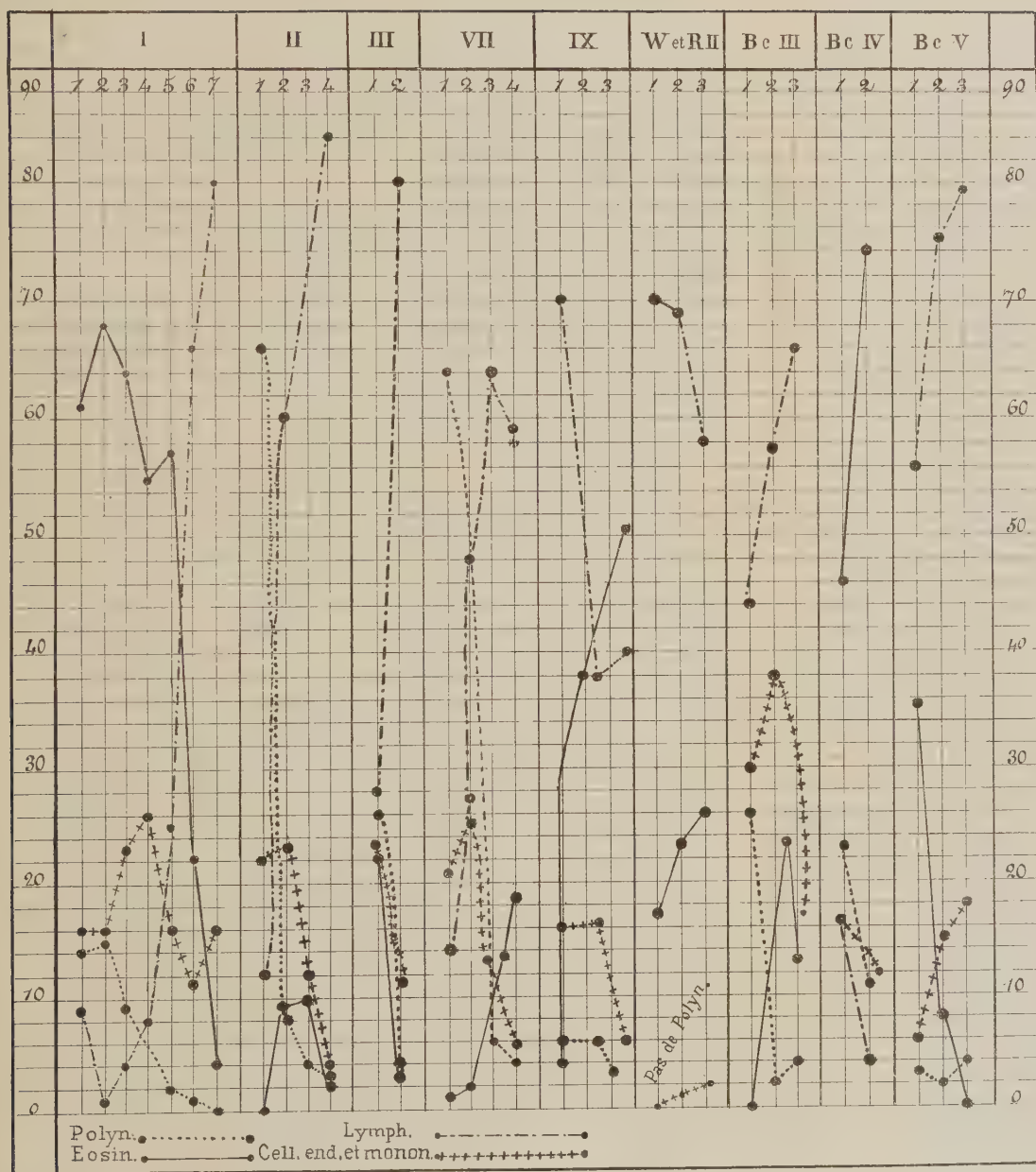


Tableau II.

	I	II	III	VII	IX	RW _{II}	Bc _{III}	Bc _{IV}	Bc _V
Eosinophiles	--	o^	-	+	++	+	o^	++	--o
Polynucléaires	--o	--	-	--	--		-	-	
Lymphocytes	++	++	++	++	-	-	+	-	++
Gros monon. et cell. endoth.		-	-	-	-		^	-	+

+ + augmentation

- - diminution

^ oscillation

o + } variations à partir du
- o } zéro ou jusqu'au zéro.

On voit que la proportion des éosinophiles a une tendance à baisser, sauf dans quatre épanchements, dont l'origine est d'ailleurs disparate : l'un est survenu chez un typhique ; deux autres chez des malades qu'on soupçonna de tuberculose, sans qu'aucune épreuve de laboratoire ait pu confirmer cette opinion ; le dernier (Obs. IX), accompagnait un foyer de gangrène pulmonaire.

Les lymphocytes ont tendance à augmenter, sauf dans l'épanchement survenu chez le malade typhique, dans l'Obs. IV et dans le quatrième cas, de diagnostic incertain, de Barjon et Cade.

Les cas où il y a décroissance des lymphocytes sont les mêmes que ceux où il y a augmentation d'éosinophiles. De sorte que, en règle générale, les lymphocytes et les éosinophiles varient en sens inverse ; les uns augmentent tandis que les autres diminuent. L'Observation VII (pleurésie d'étiologie incertaine), est la seule où les lymphocytes et les éosinophiles aient varié dans le même sens.

Les cellules endothéliales peuvent augmenter passagèrement, mais finissent par diminuer. La courbe des polynucléaires neutrophiles, d'une part, et celle du groupe mononucléaires et cellules endothéliales, d'autre part, sont dans l'ensemble parallèles : or, ces deux espèces représentent les phagocytes, macrophages et microphages.

Comme les cellules endothéliales, les polynucléaires neutrophiles ont une tendance à décroître.

Les éosinophiles varient en sens inverse des lymphocytes. Comment varient-ils par rapport aux phagocytes, et en particulier par rapport aux polynucléaires neutrophiles ?

Dans un certain nombre de cas (Obs. I, II, III), la courbe des éosinophiles et celle des phagocytes varient dans le même sens.

Or, ces cas sont ceux où il y a diminution d'éosinophiles et augmentation de lymphocytes.

Dans un autre groupe de cas (Obs. VII, IX), les éosinophiles et les polynucléaires varient en sens inverse. Or ces cas sont ceux où il y a augmentation des éosinophiles et diminution des lymphocytes.

Mais puisque les polynucléaires neutrophiles ont une tendance générale à décroître, c'est en définitive entre éosinophiles et lymphocytes qu'oscille la balance et que se joue la partie ; est-ce la fonction et la présence des éosinophiles qui commande celle des lymphocytes ? est-ce le contraire ? Nous ne voulons pas, en ce moment, entrer dans une discussion théorique. Mais nous savons que de nombreuses

1. L'Observation III de Barjon et Cade ne rentre dans aucune de ces deux catégories : les éosinophiles et les polynucléaires y varient en sens inverse, mais le nombre des lymphocytes va en augmentant, celui des éosinophiles finit par diminuer : de nouvelles ponctions auraient peut-être modifié les tracés.

observations parlent en faveur d'une fonction phagocytaire des éosinophiles : nous savons, par les recherches de Widal et de ses élèves, que le lymphocyte, dans la plèvre comme dans le sac arachnoïdo-pié-mérien, n'est l'élément spécifique d'aucune affection déterminée ; qu'il est seulement le témoin de réactions atténuées, qui ne nécessitent pas l'intervention d'agents de défense puissants, tels que les polynucléaires, et qu'il apparaît quand les luttes phagocytaires sont achevées et que les microphages ont disparu ; le lymphocyte est l'élément normal de la sérosité pleurale ; il survient en excès quand la séreuse est simplement irritée. De plus, nos préparations nous ont montré des éosinophiles phagocytés par les macrophages, sort qui leur est commun avec les polynucléaires neutrophiles. Cet ensemble de faits suggère l'idée que les éosinophiles sont des leucocytes actifs, mais moins actifs que les polynucléaires ; qu'ils leur succèdent dans certaines luttes que l'organisme livre pour sa défense, mais que nous ignorons encore la nature des agents qui les attirent ou les appellent.

D'après leurs numérations des globules blancs du sang dans divers états pathologiques, et surtout pendant et après les états fébriles, Ehrlich et Lazarus ont pu parler d'antagonisme, ou de chimiotaxie contraire, des neutrophiles et des éosinophiles. D'après ce qui précède, certaines d'entre nos observations peuvent servir d'exemple, et les autres peuvent servir d'exception, à cette règle. Nous éviterons d'en tirer aucune conclusion sur ce point, ne voulant pas faire servir des faits que nous jugeons encore trop peu nombreux à la critique d'une idée peut-être simpliste, mais appuyée sur d'excellentes observations.

En résumé, la formule leucocytaire de ces pleurésies éosinophiliques est une formule mixte, qui varie et qui

tend à se simplifier, dans la majorité des cas, par prédominance finale des lymphocytes. Ces caractères suggèrent un rapprochement. Si l'on consulte les résumés d'observations de la thèse de Ravaut, qui est, des études de cytologie pleurale, la plus richement documentée, on doit reconnaître que cette complexité et cette variabilité se rencontrent surtout dans les pleurésies dites septiques, à streptocoques, à pneumocoques ou à bacilles d'Eberth. Elles sont d'abord riches en cellules endothéliales *isolées* et en polynucléaires ; elles sont d'abord pauvres ou assez pauvres en lymphocytes ; puis les polynucléaires diminuent de nombre, tandis que les lymphocytes augmentent.

Sur de nombreuses préparations, Ravaut a noté des cellules endothéliales phagocytant des polynucléaires : nous avons noté fréquemment les mêmes figures de phagocytose macrophagique. Elles abondent dans les premiers examens des liquides des observations I et II ; elles deviennent plus rares dans les ponctions suivantes. Souvent les cellules endothéliales phagocytent, soit un éosinophile, soit un paquet de granulations éosinophiles, et l'on peut affirmer la phagocytose sans craindre un erreur d'interprétation, lorsque les granulations sont nettement englobées dans le protoplasma, qui forme autour d'elles une vacuole, et lorsqu'il n'y a pas dans le champ du microscope d'éosinophile pour ainsi dire crevé et semant ses granulations sur le voisinage.

Comme dans les pleurésies septiques, les cellules endothéliales des épanchements à éosinophiles sont presque toutes isolées.

Parmi leurs pleurésies septiques, Widal et Ravaut ont rangé une pleurésie d'origine incertaine, soit pleurésie consécutive à une congestion pulmonaire, soit pleurésie grip-

pale : les cultures furent négatives, les inoculations ne furent pas faites ; l'examen histologique montra, dans le liquide non défibriné, « des placards et des cellules endothéliales isolées, de nombreux polynucléaires neutrophiles et *éosinophiles*, des lymphocytes » ; le liquide défibriné était, comme c'est la règle, moins riche en polynucléaires. — Cette pleurésie ressemblait étrangement à certaines des nôtres, à celles où la courbe de température présente une période fébrile qui a précédé la constatation clinique de l'épanchement. Chez le malade de l'Observation II, la température a atteint 40° ; la veille de la première ponction, elle s'est élevée à 39°7 ; et, dans la suite, elle est restée au-dessous de 39°. Le malade de l'Observation VI a eu 40°, et dans la suite la température a trois fois atteint ou dépassé 39°. Rien ne nous oblige à attribuer ces ascensions à la tuberculose suspectée chez la malade : le malade de l'Observation V, qui était certainement tuberculeux (inoculation positive), a fait sa pleurésie à peu près sans fièvre. Notre malade VI ressemble au malade V de Barjon et Cade, chez lequel il s'agissait de poussées de rhumatisme articulaire fébriles à répétition, chaque nouvelle poussée s'accompagnant d'une fluxion pulmonaire avec léger épanchement pleural. L'épanchement cessa d'être éosinophilique lorsque le malade cessa d'avoir de la fièvre et versa dans l'asystolie. Barjon et Cade se gardent bien, et avec raison, de voir dans les éosinophiles de ce cas la signature d'un épanchement rhumatismal, mais ils ont le droit de dire que l'éosinophilie a été ici l'apanage d'un épanchement nettement inflammatoire, et non pas d'un épanchement stasique. Le malade de l'Observ. VII, entré à l'hôpital pour des accidents peu graves de brightisme, est suivi pendant un mois sans que sa température dépasse 38° ; au moment

où l'épanchement se produit, la température s'élève à 38°6. Cette fièvre n'est pas la marque d'un épanchement statique, et d'ailleurs le liquide ne renfermait pas de placards endothéliaux.

Les pleurésies à éosinophiles peuvent donc être des pleurésies septiques, malgré la stérilité des cultures. Objectera-t-on leur richesse croissante en lymphocytes ? Mais M. Widal, dès le début de ses recherches cytologiques, a établi que le lymphocyte, tout comme le polynucléaire, peut se retrouver dans des épanchements produits par des poisons ou des microbes différents. Nous ne pouvons mieux faire que de citer ses propres paroles : « Dans les pleurésies mécaniques et aseptiques desBrightiques caractérisées par la présence de squames endothéliales, on trouve entre les éléments endothéliaux quelques lymphocytes qui augmentent souvent avec le temps. Il ne faut pas oublier que la cavité d'une séreuse, telle que la plèvre, est lubrifiée à l'état normal par un liquide ayant tous les caractères de la lymphe ; or, les leucocytes uninucléés sont les éléments figurés propres au liquide lymphatique. . . (1) » La cytologie du liquide céphalo-rachidien nous a montré, sur un autre domaine, que la lymphocytose peut être la formule finale d'une réaction franchement inflammatoire : lorsqu'une méningite cérébro-spinale évolue vers la guérison, les polynucléaires diminuent de nombre et des lymphocytes apparaissent petit à petit dans le liquide céphalo-rachidien. Les mêmes faits ont été observés par Ravaut et Aubourg (2) dans ce qu'on pourrait appeler la

(1) Widal et Ravaut, *Recherches histologiques sur le liquide des pleurésies expérimentales*, Soc. de Biologie, 22 déc. 1900, p. 1118.

(2) Ravaut et Aubourg, *Le liquide céphalo rachidien après la rachico-cainisation*. Soc. de Biologie, 15 juin 1901.

méningite expérimentale aseptique qui suit la rachico-cainisation : les polynucléaires sont remplacés dans le liquide céphalo-rachidien par des lymphocytes, qui au bout de trois semaines environ finissent par disparaître.

Mais si les pleurésies à éosinophiles peuvent être des pleurésies septiques, elles ne le sont pas nécessairement. Les pleurésies des observations IV et V sont certainement tuberculeuses. Leur formule leucocytaire est surtout lymphocytaire ; à côté des lymphocytes on note la présence de polynucléaires et de cellules endothéliales. Il n'y a pas lieu de s'étonner que l'épanchement ne soit pas exclusivement lymphocytaire. La vérité, c'est qu'il n'est *pas encore* exclusivement lymphocytaire. M. Widal a encore montré que la formule d'une pleuro-tuberculose primitive est mixte lorsque l'épanchement a été ponctionné et examiné dans les premiers jours de sa formation : on y trouve alors des polynucléaires (et aussi quelques éosinophiles) (1), des éléments uninucléés, et quelques couples de cellules endothéliales. Les pleurésies des Observations IV et V ont été observés dès le début, dans la première des deux périodes distinguées par M. Widal, la période antérieure à la constitution définitive de la néomembrane.

Nos observations n'indiquent pas de rapport entre la fièvre et l'éosinophilie pleurale ; le malade de l'Observation I a eu peu de température, son épanchement était riche en éosinophiles ; le malade IV a eu une température de 40°, il n'y a dans sa formule que 5 pour 100 d'éosinophiles. Le malade III n'a pas eu de fièvre, il a une forte

(1) Widal et Ravaut. *Cyto-diagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien*. Traité de pathologie générale de Bouchard, tome VI, p. 600.

proportion d'éosinophiles. La malade VI a eu peu d'éosinophiles et beaucoup de fièvre. Le malade IX n'a pas eu de fièvre et a eu beaucoup d'éosinophiles. Malheureusement, il n'est pas fait mention de la température dans les observations de Barjon et Cade.

Il reste à faire une remarque, qui demeure isolée comme le cas qu'elle souligne. Le malade de l'Obs. I de Vidal et Ravaut est le seul chez qui l'on ait trouvé une forte proportion de *mononucléaires* éosinophiles. Il y en avait dans l'épanchement de notre Obs. IX : d'abord 0,4 0/0 (1^{re} ponction), puis 2 0/0 (2^e ponction, 4 jours après la première), puis ils ont disparu. Ces faits ajoutent à une question déjà difficile un nouveau point d'interrogation.

CHAPITRE IV

INTERPRÉTATION

Sans sortir des faits qui sont l'objet de notre étude, nous nous poserons, à propos de l'éosinophilie pleurale, cette double question :

Quels faits nouveaux, quelles indications nouvelles l'éosinophilie pleurale apporte-t-elle aux connaissances déjà acquises sur l'origine, la nature et la fonction des éosinophiles en général, et sur les éosinophilies locales en particulier ?

Parmi les connaissances acquises sur l'éosinophile et les éosinophilies sanguines et locales, quels sont les faits qui sont de nature à déterminer plus exactement la physiologie et la valeur de l'éosinophilie de la plèvre ?

On ne sait pas encore avec une certitude absolue de quels éléments dérivent les éosinophiles. Il est infiniment probable qu'ils ont leur origine dans les petits lymphocytes de la série myélogène.

Les hématologistes se sont fait de leur évolution deux conceptions opposées. Selon les uns (Ehrlich et son école) les éosinophiles possèdent, dès leur origine, leur spécificité ; leurs granulations, dès qu'elles existent, sont des granula-

tions éosinophiles ; il est possible que les granulations α des éosinophiles adultes ne présentent pas d'une façon absolue des propriétés identiques : mais les méthodes histochimiques ne peuvent déceler entre elles que des différences secondaires. L'éosinophile est, en langage de classification, une espèce, et une bonne espèce.

Selon les autres (Arnold), les diverses espèces de leucocytes *granuleux* peuvent se transformer les unes dans les autres ; il y a entre elles des formes de passage et une même cellule peut contenir des granulations diverses. Un polynucléaire neutrophile peut se charger à un moment donné de granulations oxyphiles. Les granulations éosinophiles ne constituent pas un caractère morphologique fixe, mais une qualité fonctionnelle.

Sur cette question de l'origine des éosinophiles, l'éosinophilie de la plèvre ne nous en apprend pas plus que telle autre éosinophilie locale. Un processus local où interviennent des cellules adultes ne peut guère débrouiller un problème d'hématologie aussi compliqué.

Sur la fonction des éosinophiles, nous apporte-t-il quelques indications ?

On sait que la cellule éosinophile est douée de mouvements (Ehrlich, Müller et Rieder, Lœvit, Jolly). On sait qu'elle est capable de diapédèse : Bonne, sur des coupes de bronches de bœuf aux alentours d'une glande en activité, a vu des éosinophiles traversant les parois endothéliales et se répandant dans les acini glandulaires. Plus récemment, Simon et Stassano(1) ont observé que les conditions physiologiques qui provoquent une sécrétion entérique active déterminent un afflux proportionnel de leu-

(1) *C. R. Soc. Biologie*, tome LV, 28 nov. 1903.

cocytes éosinophiles dans la muqueuse intestinale et leur passage dans les glandes.

Les éosinophiles sont sensibles à des influences de chimiotaxie, tous les faits où ils interviennent le prouvent.

Mais possèdent-ils des propriétés phagocytaires ? C'est la question la plus générale qui se pose à propos de leur fonction. Elle peut encore être énoncée ainsi : les granulations des éosinophiles ont-elles une origine extra ou intra-leucocytaire ? Sont-elles le produit de transformation de matériaux happés et digérés par la cellule ? ou de produits de sécrétion interne de la cellule considérée comme une glande mobile ?

A vrai dire, il n'y a pas de partisans de l'origine extra-leucocytaire de *toutes* les granulations éosinophiles, mais des partisans de l'origine extraleucocytaire d'une partie de ces granulations. En outre, les granulations d'origine extraleucocytaire ne sont pas considérées comme ayant une provenance unique : le leucocyte peut transformer en granulations soit des microbes, soit des corps solides non microbiens.

Dans son mémoire sur le mode de résistance des vertébrés inférieurs aux invasions microbiennes artificielles (1) Mesnil (1895) a rassemblé les faits qui établissent que les granulations éosinophiles sont parfois des microbes ingérés. Ces faits s'accordent avec la masse immense des observations sur lesquelles est fondée la phagocytose de Metchnikoff. Metchnikoff lui-même, il y a déjà bien longtemps, injectant des vibrions à des cobayes vaccinés contre le choléra, a vu certains de ces vibrions se colorer en rose vif par l'éosine, au lieu de se colorer par le bleu de méthy-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, tome IX, 1895.

lène. Il a vu des granulations rangées de façon à rappeler exactement la forme d'un vibrion : cette figure serait le premier stade de l'émiettement d'un vibrion « éosinophilisé » (1). Mesnil a observé la transformation analogue de la bactériodie charbonneuse chez *Lacerta viridis*. Marchoux l'a observée pour la bactériodie charbonneuse chez le lapin immunisé ; von Hibbler, pour le colibacille et le bacille typhique ; Bordet, pour divers microbes. Encore une fois, Metchnikoff et ses élèves n'ont jamais prétendu voir là la seule origine des granulations.

Nos préparations ne nous ont montré aucun fait confirmatif de cette fonction phagocytaire suivie de transformation. Hâtons-nous de dire que ce fait négatif n'a aucune valeur de preuve. Widal et Ravaut ont été des premiers à prouver combien il est rare de constater la présence des microbes dans les épanchements mêmes qui sont produits par eux. Le cytodiagnostics, indépendamment de son intérêt théorique, tire sa valeur pratique de ce qu'il est la seule méthode universellement applicable et fidèle, alors que l'examen, la culture et les inoculations refusent trop souvent de répondre. Il se peut très bien que dans la plèvre les éosinophiles participent à la phagocytose, sans que nous puissions le voir. Les faits positifs, expérimentaux, recueillis ailleurs ont infiniment plus de portée qu'un fait négatif dans l'observation d'un phénomène local.

Les phénomènes intra-pleuraux nous donnent, au moins d'une façon indirecte, des indications positives. Dans ceux de nos épanchements qui ont pu être ponctionnés

(1) Metchnikoff, *Réponse à quelques critiques de la théorie des phagocytes*, Ann. de l'Inst. Pasteur, IV, 1890, p. 35. Cantacuzène, *Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme*, Paris, 1894.

plusieurs fois, la courbe des éosinophiles n'a pas toujours varié dans le même sens que celle des polynucléaires, mais elle a presque toujours varié contrairement à celle des lymphocytes : or, les lymphocytes sont le type du leucocyte qui ne phagocyte pas ; il est donc probable que les éosinophiles accomplissent une ponction liée à la phagocytose. En outre, nos préparations nous ont montré bien des fois des éosinophiles englobés et digérés par les macrophages : c'est un sort qu'ils paraissent partager avec les polynucléaires.

Les éosinophiles partagent donc la destinée des phagocytes. Mais dans un épanchement qui contient 70 p. 100 de cellules éosinophiles, il serait étonnant que tant de granulations fussent des microorganismes transformés ou en voie de transformation. On pourrait en dire autant des granulations des polynucléaires neutrophiles.

On a donc pensé que les granulations éosinophiles peuvent provenir d'autres corps solides. Les affinités de coloration sont telles, entre les granulations éosinophiles et les hématies, qu'on a pensé que l'éosinophile est un polynucléaire chargé de débris de globules rouges. L'hypothèse a été émise par Pouchet. L'observation et l'argument de Klein (1) nous touchent de plus près : elle a trait à une pleurésie hémorragique avec forte éosinophilie de l'exsudat et du sang. Ces éosinophiles, pensa Klein, sont, non pas des leucocytes normalement chargés d'hémoglobine (certains auteurs ont admis que les éosinophiles étaient des destructeurs *normaux* des hématies), mais des phagocytes qui ont débarrassé les tissus d'hématies dégénérées. Cette opinion a pu prendre corps lorsqu'on a connu un certain

(1) Klein. — *Die Herkunft und die Bedeutung der Eosinophilie der Gewebe und des Blutes*. Centralbl. f. inn. Medizin, 28 janv. et 4 fév. 1899.

nombre d'épanchements éosinophiliques et lorsqu'on a compté parmi eux une forte proportion d'épanchements hémorragiques. Il y en a six sur nos neuf observations, et onze sur les dix-huit cas que nous avons recueillis.

Les leucocytes peuvent en effet absorber des globules rouges; Hardy et Lem Boon Keng l'ont observé en étudiant la réaction de la grenouille injectée avec du curare (1). Pour Sacharoff (2) les granulations résultent de la destruction, après phagocytose, des noyaux des érythrocytes chez les oiseaux ou des hémato blasts chez les mammifères. Ces faits viennent à l'appui des observations de Metchnikoff, de Cantacuzène et de Mesnil sur la digestion intracellulaire des microbes, puisque les microbes renferment une forte proportion de substance nucléaire (3).

L'exactitude de ces faits ne prouve pas que certaines pleurésies sont éosinophiliques parce qu'elles sont hémorragiques. La moitié environ des pleurésies à éosinophiles ne sont pas, en même temps, des pleurésies hémorragiques. Et il y a bien des éosinophilies locales où l'on n'observe pas de sang localement extravasé. De plus, dans nos observations, il n'existe pas de relation entre l'apparition, l'augmentation ou la diminution, et la disparition des hématies, d'une part, et la proportion des éosinophiles d'autre part ;

(1) Hardy et Lem Boon Keng, *On the changes in the number and character of the wandering cells of the Frog induced by the presence of Bac. anthracis*, Journ. of Physiology, XV, 1894, p. 361-375, pl. XI.

(2) Sacharoff, *Ueber die Entstehung der eosinophilen Granulationen des Blutes*, Arch. f. mikrosk. Anat., t. XLV, 1895.

(3) Audibert (*l'Éosinophile*, 1903), discutant les diverses opinions sur l'origine des granulations, conclut : « Nous croyons que le microbe, les débris nucléaires sont acidophiles quelquefois à leur tour, comme les grains α ; mais ce ne sont pas des grains α : les éléments qui renferment ces formations particulières sont des cellules éosinophilisées ; ce ne sont pas des leucocytes éosinophiles ». Mais il resterait possible que cette fonction d'absorption fût l'origine des granulations des éosinophiles vrais.

l'éosinophilie pleurale ne peut être ramenée à une hémorragie pleurale.

Le plus vaste champ reste donc ouvert à l'hypothèse de Ehrlich, selon laquelle certaines cellules du corps, chez un certain nombre d'êtres vivants, fixent la matière albuminoïde à l'état de granulation éosinophile ; elles la fabriquent aux dépens de matières liquides préalablement incorporées au protoplasma ; — faut-il ajouter, avec les auteurs que nous avons cités : et aux dépens de matières solides ingérées par phagocytose et d'origine nucléaire ? Ehrlich ne le disait pas en 1880. Rien ne prouve qu'il ne l'admette pas aujourd'hui. — Les granulations éosinophiles, selon lui, sont de nature albuminoïde, probablement du groupe des nucléines et des protéides. Elles paraissent chimiquement identiques à certaines matières qui existent dans le vitellus des œufs, et dans les grains d'aleurone (cristalloïdes) des végétaux.

Malheureusement, les faits d'éosinophilie pleurale n'ajoutent rien à nos connaissances sur ce point.

L'idée de la nature hématique des granulations avait pu séduire, parce qu'elle renseignait sur le lieu de formation des éosinophiles dans les éosinophilies locales, — question de haute importance à propos de laquelle nos observations méritent d'être consultées. On en trouvera un exposé lumineux dans l'ouvrage classique d'Ehrlich (1). Nous ne pouvons que la résumer, du point de vue qui est le nôtre.

On sait que, pour Ehrlich et son école, les éosinophiles proviennent de la moelle des os. La moelle des os renferme des mononucléaires éosinophiles, ou myélocytes, qui par

(1) Ehrlich et Lazarus, *die Anæmie, Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie*, t. VIII, p. 105 et suiv.

transformation de leur noyau produisent les polynucléaires éosinophiles de la circulation sanguine. S'il y a, sur un point de l'organisme, présence ou affluence d'éosinophiles, c'est qu'en ce point se trouvent des substances qui exercent sur les éosinophiles une chimiotaxie positive ; la moelle des os ressent cet appel, les éosinophiles se mettent en route, le sang n'est que leur lieu de passage. Selon l'intensité de l'appel, selon l'étendue de la lésion qui le motive, ou bien il n'y aura d'éosinophiles que sur le lieu où l'action chimio-tactique leur donne rendez-vous, ou bien leur affluence sera telle qu'ils déborderont dans le sang, l'éosinophilie hématique n'étant, dans ce dernier cas, qu'un reflux secondaire de l'éosinophilie locale. Mais l'éosinophilie locale est toujours le produit d'une diapédèse.

A cette théorie s'opposent celle de Müller et Rieder, et celle de Schmidt et Stütz.

Müller et Rieder veulent que les éosinophiles soient produits dans le sang circulant, par évolution des polynucléaires neutrophiles ; la moelle des os n'est pas leur lieu d'origine, ils vont seulement, selon les circonstances, s'y abriter une fois formés ; la moelle des os n'est pas une fabrique, elle n'est qu'un dépôt. Ehrlich répond que les formes de transition alléguées par Müller et Rieder n'existent pas, et que les myélocytes de la moelle des os sont les formes jeunes des éosinophiles du sang, de même que les myélocytes neutrophiles de la moelle des os sont les formes jeunes des polynucléaires neutrophiles du sang.

Schmidt et Stütz veulent que dans l'éosinophilie locale, les éosinophiles se forment sur place, sur le lieu même où on observe leurs amas. Ils s'appuient sur l'étude histopathologique de la muqueuse bronchique dans l'asthme, où les crachats, comme on sait, sont souvent si riches en

éosinophiles. Appliquons à l'éosinophilie pleurale ce qu'ils disent de l'éosinophilie bronchique dans l'asthme : voici comment leur raisonnement s'énoncerait. Les éosinophiles se forment sur place, dans la plèvre même, parce que 1^o il y a des éosinophilies pleurales intenses qui ne s'accompagnent pas d'éosinophilie sanguine ; 2^o il peut exister de l'éosinophilie sanguine sans qu'il y ait en même temps éosinophilie locale (dans la dernière phase de notre observation I). 3^o Il peut y avoir éosinophilie pleurale considérable alors que l'inflammation est très faible.

Voici comment Ehrlich répond à ces arguments : 1^o S'il y a affluence d'éosinophiles en un point, c'est que de ce point est lancé l'appel chimiotactique de ces leucocytes ; rien ne prouve que le point d'appel soit le lieu de formation ; 2^o S'il n'y a pas éosinophilie locale alors qu'il y a éosinophilie sanguine, c'est que l'appel chimiotactique n'existe plus ; que les éosinophiles mobilisés circulent encore dans le sang en proportion insolite, c'est une question différente ; 3^o Dire qu'il y a éosinophilie, sans qu'il y ait inflammation, c'est jouer sur les mots, comme si inflammation n'était synonyme que de polynucléose neutrophile. Les éosinophiles sont capables de mobilité, de diapédèse, et de phagocytose : pourquoi dire qu'il n'y a pas inflammation quand il y a affluence d'éosinophiles ? 4^o On n'a jamais observé la formation locale des éosinophiles, ni par transformation des cellules conjonctives normales (à la façon des *Mastzellen*), ni par multiplication d'éosinophiles déjà présents : on n'a jamais vu de figures de mitose.

L'étude de l'éosinophilie pleurale nous range à l'opinion d'Ehrlich. Il est évident qu'éosinophilie locale ne signifie pas formation locale d'éosinophiles. Ce qui est local, c'est

la cause qui appelle les leucocytes. Dira-t-on que dans une suppuration locale quelconque il y a formation locale de polynucléaires neutrophiles ?

Mais surtout l'étude des pleurésies à éosinophiles livre un fait, un fait d'observation et d'expérience, un fait précis et significatif, -- bien qu'il n'ait été constaté que deux fois. C'est la présence de myélocytes éosinophiles dans ces épanchements. Or le myélocyte n'existe que dans la moelle des os. Pour qu'il se porte dans la plèvre, il faut que l'appel lancé par la plèvre soit adressé à la moelle des os, et que la moelle des os l'entende. Bien plus : la rareté de ce fait fortifie sa signification : si dans toute éosinophilie locale, dans toute éosinophilie pleurale, il y avait des myélocytes, on pourrait dire que ces myélocytes se transforment sur place en polynucléaires ; -- en tout cas, ils proviendraient encore de la moelle des os ; -- s'ils viennent rarement, c'est que la moelle des os a rarement des raisons de les envoyer. La moelle des os répond toujours à l'appel local, elle répond presque toujours par une émission de polynucléaires ; les myélocytes sont une fourniture d'exception, mais qui donne la signature de l'origine.

L'éosinophilie pleurale confirme encore ce caractère de toutes les éosinophilies locales : leur indépendance vis-à-vis de la formule sanguine. Nous l'avons assez souligné dans le chapitre précédent, pour n'avoir pas à y revenir. L'observation 1, que nous avons mise en relief, prouve cette vérité jusqu'au paradoxe, en renversant le rapport des deux termes : il y a eu d'abord éosinophilie locale et éosinophilie sanguine tellement inégales, qu'on ne pouvait les considérer comme solidaires : la plèvre et les vaisseaux n'étaient nullement comme deux vases communicants.

Finalement, il reste une éosinophilie sanguine alors qu'il n'y a même plus d'épanchement pleural, survivance qui ne prouve pas moins nettement l'indépendance des deux faits. C'est ainsi qu'un timbre peut résonner longtemps après qu'a cessé d'exister le choc qui l'a mis en vibration.

Il est encore un point sur lequel nous sommes redevables, à l'étude de l'éosinophilie pleurale, d'un fait extrêmement intéressant, qu'aucune éosinophilie locale n'avait mis aussi nettement en évidence. Quelle est la nature de cette excitation chimiotactique qui appelle sur une région déterminée les éosinophiles, parfois avec une telle abondance, que ce flux est suivi d'un reflux qui les verse dans la circulation générale ? L'école d'Ehrlich a montré avec insistance que cette excitation n'est pas la même que celle qui agit sur les neutrophiles. Les produits sécrétés directement par les bactéries, ou les produits formés par les modifications de nutrition que les bactéries déterminent dans un tissu, attirent les neutrophiles, et repoussent les éosinophiles. Qu'une inflammation microbienne ordinaire survienne au cours d'une éosinophilie ; elle la masque aussitôt sous l'affluence des neutrophiles. Tel est le cas bien connu de Leichtenstern : le sang contenait par suite d'ankylostomiase 72 p. 100 d'éosinophiles ; une pneumonie éclate (il n'y a pas d'affection qui suscite de polynucléose plus intense) : la proportion d'éosinophiles tombe à 6-7 p. 100. La pneumonie guérit : l'éosinophilie remonte à 54 % : elle descend à 11 % au moment où l'ankylostomiase disparaît. De même, l'éosinophilie locale d'un vésicatoire ou d'une bulle de pemphigus disparaît quand s'introduit une suppuration ordinaire.

C'est pourquoi on a cherché la raison de l'éosinophilie

dans d'autres produits ; de quelle provenance ? c'est un renseignement que l'étude de l'éosinophilie pleurale recevra d'abord de l'étude des autres éosinophilies locales. Mais c'est l'éosinophilie pleurale qui donne les exemples les plus nets de la *toxicité* de ces produits. Nous avons rapporté plusieurs cas de mort rapide des cobayes inoculés avec les liquides d'épanchement. C'est une indication qui a sa valeur. Sans doute, on a constaté la toxicité de liquides non éosinophiliques ; sans doute, il y a des épanchements à éosinophiles qui n'ont pas paru toxiques : mais combien peu de pleurésies ont pu être assez longtemps suivies par la ponction ! et il peut y avoir dans cette toxicité des degrés pour lesquels nous ne possédons pas de réactifs gradués. Si les faits sont encore peu nombreux, leur signification n'en est pas moins nette, et il y a lieu de mettre en lumière la confirmation qu'ils apportent à certaines vues de Ehrlich sur les causes déterminantes des éosinophilies.

Nombreuses sont les éosinophilies toxiques. Certaines ont été attribuées à l'action du phosphore, de la nucléine (von Jaksch), de l'iodure de potassium (Seifert, Leredde), du salicylate de soude (Zappert), du camphre (v. Noorden). Plus intéressante est celle que produit la tuberculine. Dans le sang de tuberculeux qui ont succombé au cours du traitement tuberculinique, on a compté jusqu'à 90 % d'éosinophiles. Les recherches plus précises de Zappert montrent que pendant la réaction fébrile qui suit l'injection de tuberculine, il y a diminution de la quantité absolue des éosinophiles ; après la chute de la température, leur nombre se relève et peut dépasser de beaucoup la normale.

D'après Ehrlich et Neusser, l'éosinophilie des affections

parasitaires est déterminée par des composés toxiques élaborés par les parasites.

La toxicité des épanchements éosinophiliques n'est donc pas un cas isolé en pathologie.

Il suffit de passer en revue les affections, extrêmement diverses, au cours desquelles intervient l'éosinophilie, sanguine ou locale, pour ne plus s'étonner de la diversité des pleurésies à éosinophiles. Quelle ressemblance y a-t-il entre l'asthme, les tumeurs malignes, l'helminthiase, les kystes hydatiques et la filariose, la leucémie, la maladie de Dühring, le pemphigus, le lupus, la suppuration blennorrhagique, et l'irritation causée par un vésicatoire ? Rien, sinon peut-être l'intervention de ces substances toxiques qu'on n'est pas étonné de retrouver dans certaines pleurésies.

La connaissance de l'éosinophilie dans les dermatoses a suggéré à Ehrlich son hypothèse sur la nature des substances qui, de telle ou telle région de l'organisme, appellent par chimiotaxie les cellules éosinophiles. On a vu pourquoi ces substances ne sont très probablement pas des produits bactériens. Or, dans les dermatoses, il y a surtout destruction de cellules. Pourquoi ne seraient-ce pas les produits de la destruction cellulaire qui attirent les éosinophiles ? Et puisque la désagrégation des cellules ordinaires du pus et des lymphocytes ne paraît pas fournir ces substances, il reste à croire qu'elles proviennent de la destruction de cellules épithéliales et épithélioïdes (1).

On s'explique ainsi, dit Ehrlich, la fréquence de l'éosi-

(1) « Dagegen spricht manches dafür, daß die Zerfalls producte von Epithelzellen und epitheloiden Zellen chemotactisch zu wirken pflegen ». Die Anaemie, p. 113.

nophilie dans les dermatoses les plus diverses ; on s'explique les amas d'éosinophiles que l'on rencontre dans tous les états atrophiques des muqueuses gastrique, intestinale et bronchiale ; on s'explique que les éosinophiles soient plus nombreux au voisinage des carcinomes. Ce qui ajoute encore à la vraisemblance de l'explication, c'est que, dans les bronchites et dans l'asthme, il y a d'autant plus d'éosinophiles qu'il y a moins de suppuration. Rappelons-nous l'expérience de Jadassohn, qui a observé dans les foyers lupiques, à la suite d'injections de tuberculine, de nombreux éosinophiles. Sous l'action de la tuberculine, les cellules épithélioïdes doivent se désagréger, et donner lieu à la production de substances qui exercent sur les éosinophiles une chimiotaxie positive. Les produits sont ensuite résorbés par le sang et diffusent leur action chimiotactique. Dans certains cas, comme dans les polypes nasaux, la même action est attribuable à la mucine ou à des corps analogues à la mucine. En somme, ce sont les produits de désagrégation de tissus qui expliquent la plupart des éosinophilies.

L'idée d'Ehrlich est-elle applicable à l'éosinophilie de la plèvre ? Nos épanchements ne sont pas purulents, ils ne sont pas très riches en polynucléaires ; et les lymphocytes, qui y abondent, ne donnent pas lieu à la formation des produits dont parle Ehrlich. Mais ils peuvent provenir des cellules endothéliales, qui ne font jamais défaut.

Sans doute les cellules endothéliales de la plèvre sont d'origine mésodermique, mais les termes de cellules *épithéliales* ou *épithélioïdes*, qu'emploie Ehrlich, n'impliquent aucune opinion sur l'origine blastodermique de ces cellules. Ce sont des termes morphologiques, anatomiques, non des termes embryologiques. Le professeur M. Duval a

insisté sur ce point, qu'aucune forme épithéliale n'est propre à tel feuillet du blastoderme (1) D'autre part, certains auteurs ont voulu préciser, spécifier la dénomination de cellules *épithéliales*, appliquée à l'endothélium pleural, jusqu'à nier les faits de substitution des cellules conjonctives aux cellules endothéliales, faits établis par Ranyier dans l'inflammation expérimentale des séreuses (2).

Lorsque les cellules endothéliales de la plèvre meurent et tombent dans le liquide où on les retrouve flottantes, qui dit que la présence de ces corps cellulaires moribonds ou cadavériques est indifférente ?

Demandera-t-on pourquoi il n'y a pas éosinophilie dans toutes les pleurésies à desquamation endothéliale, en particulier dans toutes les pleurésies mécaniques ? Cela reviendrait à se demander pourquoi il n'y en a pas dans toutes les pleurésies en général, puisque dans toute pleurésie il y a, au moins à un moment donné, desquamation endothéliale. En outre, la pathologie de l'endothélium pleural ne se réduit pas au phénomène de desquamation. On peut donc faire sur l'origine de l'éosinophilie pleurale une hypothèse autorisée par la convergence de ces deux ordres de faits : chimiotaxie exercée sur les éosinophiles par certaines substances toxiques, — présence d'éosinophiles dans les lésions où il y a désintégration de tissus. Nous y joindrons une troisième catégorie de faits : ceux qui établissent *le pouvoir de résorption de la plèvre*. La vaste surface de l'endothélium pleural est, en effet, en communication avec le système lymphatique : ainsi s'explique l'étroite ressem-

(1) Mathias Duval, *Précis d'Histologie*, p. 228 et 233.

(2) V. Brunn, *Ueber die Entzündung seröser Häute, mit besonderer Berücksichtigung der Rolle der Serosa-Deckzellen*, Beit. zur pathol. Anatomie (Ziegler), XXX, 1901, p. 417.

blance de la sérosité pleurale normale et de la lymphe du canal thoracique (Recklinghausen, Rüneberg). La plèvre saine est capable de résorber des liquides et de fines particules solides introduites artificiellement; elle est capable de résorber et de neutraliser des microorganismes et des toxines. La diminution ou la perte de ce pouvoir absorbant est le premier effet de l'inflammation (1). Rapprochés de ceux qui nous sont déjà connus, ces faits sont très suggestifs. S'il y a formation de produits toxiques dans une plèvre, on s'explique qu'ils se diffusent et agissent sur d'autres organes, par exemple la moelle des os. — Mais la plèvre enflammée perd son pouvoir de résorption? — Elle le perd dans la mesure où il se constitue une couche fibrineuse ou une néomembrane qui emmure la cavité pleurale et l'isole des voies lymphatiques. Il est naturel, alors, que la résorption et par suite l'action chimiotactique et l'affluence d'une espèce leucocytaire déterminée, par exemple des éosinophiles, soit amoindrie surtout dans la pleurésie tuberculeuse où des adhérences limitent l'étendue du processus morbide et l'enferment à huis clos. Il est naturel que la résorption soit plus abondante dans les pleurésies où la desquamation endothéliale est plus vaste ou plus prolongée. Il est naturel que l'éosinophilie, dans la pleurésie tuberculeuse, soit peu abondante et ne s'observe (comme l'ont dit Widal et Ravaut) qu'à leur début et pendant la phase de desquamation. Il est naturel enfin que l'éosinophilie soit moindre dans les pleurésies à grand épanchement, une masse considérable de liquide étant un obstacle aux mouvements d'ampliation thoraciques et pulmonaires qui sont les agents mécaniques de la résorp-

(1) Sur cette question, v. A. Grober. *Die Resorptionskraft der Pleura*, Beitr. zur pathol. Anatomie (Ziegler). XXX, 1901. p. 267, avec bibliographie.

tion : et de fait on a noté que les épanchements à éosinophiles sont presque toujours peu abondants.

Nous n'avons pas la prétention de faire une théorie, nous nous bornons à enregistrer les faits sans méconnaître les indications qu'ils apportent. Certes, il ne faut pas beaucoup de questions sur ce chapitre pour nous pousser jusqu'aux limites de nos connaissances. Mais sait-on toujours ce qui cause telle maladie et telle forme déterminée d'une maladie ? Pourquoi n'y aurait-il pas en jeu, dans ces phénomènes d'éosinophilie, un facteur individuel difficilement assignable ? Si, chez deux sujets, de deux pleurésies, grossièrement semblables, l'une est éosinophilique et l'autre ne l'est pas, la cause peut résider dans les conditions ignorées qui sont à ce moment réalisées chez ces malades. On ne connaît pas l'état de leurs organes hématopoiétiques. On ignore presque toujours leur formule leucocytaire antérieurement à la maladie présente. Nous n'avons pas une connaissance complète des influences qui règlent la production des diverses espèces de globules blancs. Enfin, chez un malade, il est difficile de dire dans quelle mesure une fonction est normale ou ne l'est pas. C'est pourquoi il est permis de faire une hypothèse, à la double condition qu'elle trouve une indication dans les faits déjà connus, et qu'elle serve de direction à de nouvelles observations et à de nouvelles expériences.

Après avoir passé en revue les diverses éosinophilies et les idées que les divers auteurs se sont faites de la fonction des éosinophiles, Audibert termine sa thèse par une double conclusion : l'éosinophilie se rencontre dans des affections en général bénignes ; — l'éosinophile « élabore des granu-

lations dont le rôle est de maintenir constant l'équilibre chimique du sang et de le rétablir quand il est troublé... La cellule est chargée de contre-balancer l'influence de substances dont la virulence et l'intensité sont très atténuées. » Les éosinophiles interviennent après la phase aiguë de la lutte, après la phase de polynucléose ou de mononucléose (selon les affections), pour exercer soit une fonction antitoxique, soit une fonction digestive, l'une et l'autre encore mal connues.

Ce n'est qu'une hypothèse, mais elle renferme de la vraisemblance. L'éosinophilie paraît être le témoin d'une infection ou d'une intoxication faibles ou atténuées. Nous avons mis en relief, en examinant nos observations, un fait qui parle dans ce sens. Dans l'évolution des pleurésies à éosinophiles, en effet, le nombre des lymphocytes et celui des éosinophiles varient en sens inverse, et presque toujours c'est la proportion des éosinophiles qui décroît tandis que celle des lymphocytes s'élève. En somme, les éosinophiles font place aux lymphocytes. La fonction des éosinophiles est intermédiaire entre celle des phagocytes ordinaires et celle des lymphocytes. Quand il y a polynucléose, il y a inflammation ; quand il y a lymphocytose, il ne reste qu'une irritation de la séreuse ; quand il y a éosinophilie c'est que l'inflammation s'atténue.

L'éosinophilie serait, au cours de certaines affections, un anneau de plus dans cet enchaînement d'actions de défense, d'intensité décroissante, si bien observées par Widal dans le liquide céphalo-rachidien des méningites cérébro-spinales qui évoluent vers la guérison, et par Ravaut et Aubourg dans le liquide céphalo-rachidien après rachi-cocaïnisation.

Quelle action accomplissent, dans leur phase de pré-

sence, les éosinophiles ? On ne le sait pas exactement. Il est plus facile de supposer que de démontrer. D'après les faits connus il est raisonnable de penser à la neutralisation de certains poisons, et à la phagocytose et à la digestion de certains débris. Quelles sont la composition exacte et les propriétés physiques et chimiques des granulations ? Sécèrent-elles des diastases ? On l'ignore.

Sur les préparations de sang ou d'exsudats éosinophiliques, il est fréquent de voir des éosinophiles ouverts et se vidant, comme une bourse, de leurs granulations. Audibert a insisté sur ce processus, qu'il appelle l'essaimage des granulations. Le phénomène, naturellement, s'est présenté souvent dans nos pleurésies. Il peut être interprété en deux sens : C'est un phénomène de régression et de mort, ou c'est un phénomène d'activité fonctionnelle et de vie. En tout cas il est établi que cet essaimage n'est pas constamment un accident produit par l'opération de l'étalement du sang.

Qu'il signifie parfois la disparition d'une cellule (Leredde, Mesincescu), c'est possible ; mais nous ne croyons pas que cette signification soit générale. Jolly a observé qu'après avoir semé et dispersé ses granulations l'éosinophile peut les rappeler, les rassembler, redevenir cellule complète. Peut-être les granulations sont-elles reformées à nouveau, et non rappelées. Mais la projection des granulations dans le milieu ambiant est un phénomène vital. C'est très nettement l'opinion d'Ehrlich : la quantité des granulations d'un polynucléaire, soit neutrophile, soit éosinophile, n'est pas invariable. Hankin, sur des échantillons, mis à l'étuve, de sang prélevé sur un lapin chez qui il avait déterminé une leucocytose expérimentale, obser-

vait la diminution progressive des granulations pseudo-éosinophiles. Dans des foyers purulents chez l'homme, en particulier au cours d'une suppuration prolongée et dans du pus qui séjournait longtemps au même point, Janowsky a vu les granulations des polynucléaires neutrophiles se raréfier jusqu'à disparition ; il pense qu'elles ont été semées dans le milieu (1). Ehrlich conclut de ces faits « qu'en général la destinée des granulations des cellules migratrices est d'être déversées dans le milieu ambiant. Cette élimination est peut-être une des fonctions les plus importantes des polynucléaires. »

Nous avons essayé de déterminer la place qui revient à l'éosinophilie pleurale, type pathologique autonome, parmi les éosinophilies locales, les éosinophilies générales et les faits acquis sur la nature et la fonction des polynucléaires éosinophiles. Si l'éosinophilie pleurale a besoin, pour être bien comprise, d'être replacée au milieu de ces faits, il est certain qu'à son tour elle enrichit d'observations et de confirmations nouvelles notre connaissance de l'éosinophilie.

(1) Janowski. *Zur Morphologie des Eiters verschiedenen Ursprungs*. Arch. f. Pathol. u. Pharm., 1895 t. 36.

CONCLUSIONS

I. — La méthode du cytodiagnostics de Widal et Ravaut a mis en évidence un nouveau type pathologique : la pleurésie à éosinophiles.

II. — Les éosinophiles de ces pleurésies sont presque toujours des polynucléaires. Dans deux cas sur dix-huit, on a observé des myélocytes.

III. — L'éosinophilie pleurale est une éosinophilie locale, qui peut être ou n'être pas accompagnée d'éosinophilie sanguine.

IV. — L'éosinophilie pleurale peut laisser à sa suite, après disparition, une éosinophilie sanguine persistante.

V. — L'éosinophilie a été observée dans des épanchements d'origines diverses. Elle n'est pas fonction de tuberculose pleurale.

VI. — Les pleurésies à éosinophiles sont souvent, mais ne sont pas toujours, des pleurésies hémorragiques. L'éosinophilie pleurale ne peut être ramenée à une hémorragie pleurale.

VII. — Dans beaucoup de cas, le liquide de ces pleurésies, inoculé au cobaye, s'est montré d'une extrême toxicité.

VIII. La formule cytologique de ces pleurésies est une formule complexe, mixte, variable ; elle se simplifie au cours de l'évolution de la pleurésie.

Le nombre des éosinophiles et celui des lymphocytes varient en sens inverse. En général, la formule se simplifie par prédominance finale des lymphocytes. Elle ressemble surtout à celle des pleurésies appelées, par Vidal et Ravaut, pleurésies septiques.

IX. Il n'y a pas de relation entre le degré de fièvre et l'éosinophilie de la plèvre.

X. L'éosinophilie pleurale confirme l'hypothèse de l'origine médullaire des éosinophiles, opposée à l'hypothèse de la formation locale.

XI. L'éosinophilie pleurale confirme l'hypothèse d'après laquelle les éosinophiles sont appelés sur une région déterminée de l'organisme, soit par des substances toxiques, soit par des produits de désintégration cellulaire.

XII. — L'éosinophilie pleurale confirme l'hypothèse d'après laquelle l'éosinophilie est fonction d'une infection ou d'une intoxication atténuées.

XIII. — Dans l'évolution de ces pleurésies, la phase éosinophilique est intermédiaire à la phase des polynucléaires et à la phase des lymphocytes.

XIV. — L'éosinophilie pleurale confirme les faits qui assignent à la cellule éosinophile une fonction phagocytaire atténuée.

NOTE. — TROIS OBSERVATIONS NOUVELLES

Au moment où notre travail était déjà imprimé, nous avons eu connaissance du mémoire suivant, où trois pages sont consacrées à l'éosinophilie pleurale :

J. VARGAS-SUÁREZ, *Ueber Ursprung und Bedeutung der in Pleuraergüssen vorkommenden Zellen* (travail de la clinique de Erb, Heidelberg), Beitr. zur Klinik der Tuberkulose, Bd II, Heft 3.

L'auteur expose les idées de Ehrlich en soulignant le rôle attribué aux cellules épithéliales et épithélioïdes. Il rapporte trois observations que nous tenons à joindre aux nôtres.

OBS. I. — A. S., 43 ans; cyanose datant de l'enfance, accompagnée de dyspnée. Péricardite, Pleurésie exsudative (malformation congénitale du cœur ? Stases ?)

Liquide pleural : très nombreux placards endothéliaux et cellules endothéliales isolées. Lymphocytes, 70 %; leucocytes neutrophiles, 18 %; mastzellen, 2 %; éosinophiles, 10 %. — *Dans le sang*, 5 % d'éosinophiles (7000 globules blancs).

OBS. II. — Anton S., 28 ans. Pas d'antécédents héréditaires.

Il y a deux ans, rhumatisme articulaire qui dura huit semaines. Il y a 3 semaines, le malade a pris froid. Il a de la toux, de la dyspnée, et de la pleurésie gauche. Douleurs dans la région de matité. Survient un exanthème rubéoliforme qui dura 5 jours. Pas d'angine.

Liquide pleural très peu abondant. Cellules endothéliales (en dégénérescence), 20 %; neutrophiles, 5 %; lymphocytes, 47 %;

mastzellen, 3 %; *éosinophiles*, 25 %.— Dans le sang, 7.500 globules blancs; mononucléaires, 16 %; lymphocytes, 21 %; neutrophiles, 40 %; *éosinophiles*, 17 %.

D'après ces observations, V.-S. se demande s'il n'y a pas une relation entre l'éosinophilie d'une part, et d'autre part la dyspnée, avec défaut d'oxygène ou excès de CO² dans le sang.

Noter l'accroissement de la proportion des *mastzellen*.

OBS. III. — M^{me} R., 56 ans. Depuis l'âge de 18 ans, coliques hépatiques. Malade amaigrie, cachectique. Ascite abondante. Ventre douloureux; bord inférieur du foie non accessible à la palpation. Dans l'épigastre gauche, on sent nettement une tumeur. Dans le suc gastrique, pas de HCl libre, acide lactique.

Le 18-IX on retire 6 litres de liquide d'ascite, sanguinolent, pauvre en fibrine, de densité 1005. La tumeur devient plus accessible. La malade quitte l'hôpital.

Cytodiagnostic du liquide ascitique : Nombreuses cellules endothéliales, nombreux polynucléaires neutrophiles, rares lymphocytes, *éosinophiles en quantité énorme*. L'auteur décrit d'autres éléments qu'il considère comme des cellules cancéreuses, et sur lesquels nous n'insistons pas.

Il nous a paru intéressant d'ajouter à nos cas d'éosinophilie pleurale ce cas d'éosinophilie péritonéale, bien que l'observation en soit incomplète.

Vu :

Le Doyen,

DEBOVE.

Vu :

Le Président,

DIEULAFOY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Nous n'avons pas jugé nécessaire de dresser ici la bibliographie de l'éosinophile. On la trouvera, très complète, dans les trois ouvrages suivants :

EHRLICH et LAZARUS. — Die Anaemie, Nothnagel's specielle Pathologie und Therapie, VIII, I; 1898.

LEVADITI. — Le Leucocyte et ses granulations, octobre 1902.

AUDIBERT. — L'Eosinophile, Thèse de Montpellier, avril 1903.

On peut ajouter les mémoires suivants :

ROSENFELD. — Zur Casuistik des lymphatischen Leukaemie, Zeitsch. f. Klin. Med., 1901, t. 42.

PAPPENHEIM. — Neue Streitfragen aus dem Gebiet der Haematologie, Zeits. für kl. Med., 1902, t. 47.

La bibliographie spéciale de l'éosinophile pleurale est très courte :

WIDAL et RAVAUT. — Applications cliniques de l'étude histologique des épanchements sérofibrineux de la plèvre. Cytodiagnostic. Soc. de biologie, 30 juin 1900.

WIDAL et RAVAUT. — Cytodiagnostic des épanchements sérofibrineux de la plèvre. Congrès international de médecine, 1900, section de pathologie interne.

WIDAL et RAVAUT. — Pleurésies expérimentales. Société de biologie, 22 décembre 1900.

WIDAL et RAVAUT. — Cytodiagnostic des épanchements séro-fibrineux et du liquide céphalo-rachidien, Traité de pathologie générale de Bouchard, tome VI, p. 593 et p. 607.

AUCHÉ et CARRIÈRE. — Note histologique sur les épanchements hémorrhagiques de la plèvre. Congrès de Médecine de Nancy, 1896, p. 537.

SICARD et MONOD. — Épanchement pleurétique avec formule histologique au cours de la leucémie myélogène. Soc. méd. des hôpitaux, 1900, p. 1173.

BARJON et CADE. — Soc. des hôp. de Lyon, 7 mars 1902, p. 150. — Éosinophilie pleurale, Archives générales de Médecine, 1903.

RAVAUT. — Le diagnostic de la nature des épanchements séro-fibrineux de la plèvre. Cytodiagnostic. Thèse de Paris, 1901.

TABLE

CH. I. — L'éosinophilie pleurale.	5
CH. II. — Observations cliniques	14
CH. III. — Examen critique	45
CH. IV. — Interprétation	65
CONCLUSIONS	85
NOTE. — Trois observations nouvelles	87
BIBLIOGRAPHIE.	89
